



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA EM IDOSOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Catarina Tiago Amoêdo**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA EM IDOSOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Catarina Tiago Amoêdo**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva**

**outubro de 2017**



# Agradecimentos

A elaboração desta Tese de Mestrado só foi possível graças ao contributo, de forma direta ou indireta, de várias pessoas às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento, em particular:

- À minha orientadora, Professora Doutora Patrícia Cavaco Silva, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.
- Aos meus colegas e amigos, pela colaboração, atenção e amizade.
- Ao meu irmão pelo apoio prestado, pela paciência e claro por estar sempre a torcer por mim.
- À minha avó por estar sempre do meu lado e por mostrar sempre o orgulho que tem em mim.
- Ao meu namorado pelo modo como me aturou, sempre me apoiou e acompanhou ao longo desta caminhada e por me dar a confiança necessária para realizar os meus sonhos.
- Por último, tendo consciência que sozinha nada disto seria possível, dirijo um agradecimento especial, aos meus pais, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão demonstrados, por todos os sacrifícios suportados e pela força e carinho que sempre me prestaram ao longo de toda a minha vida académica, bem como, na elaboração da presente tese. A eles dedico este trabalho!



## Resumo

Atualmente assiste-se a um aumento significativo da população idosa, tal como da frequência e severidade das doenças infecciosas.

A infeção por *S. pneumoniae* constitui uma das principais causas de infeções invasivas com uma morbilidade e mortalidade consideráveis em todo o mundo.

A infeção por esta bactéria pode provocar doenças não invasivas (otite média aguda, sinusite, pneumonia) ou doenças invasivas pneumocócicas (DIP) (pneumonia acompanhada de bacteriémia, meningite, septicémia).

Os idosos constituem um grupo de risco, sendo particularmente vulneráveis a complicações. Assim, a vacinação no idoso torna-se particularmente importante, constituindo a melhor estratégia de prevenção.

As vacinas antipneumocócicas atualmente disponíveis para adultos são a vacina polissacárida 23 valente (PPSV23) e a vacina conjugada 13 valente (PCV13). A PPSV23 demonstrou, na maioria dos estudos, eficácia na proteção da DIP; contudo, continuam a existir dúvidas acerca da sua eficácia na prevenção da pneumonia pneumocócica (PP). A PCV13 demonstrou eficácia contra DIP e PP; contudo, confere proteção contra menos serotipos.

Todas as vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis têm limitações; por isso, novas vacinas têm sido desenvolvidas, como é o caso das vacinas pneumocócicas baseadas em proteínas (PbPV).

A maioria dos países industrializados recomenda a vacinação pneumocócica para os idosos; porém, há um debate acerca da melhor estratégia de vacinação.

Para implementar estratégias eficazes de vacinação nos idosos, é necessária uma compreensão abrangente da imunossenescência. Além disso, pesquisa multidisciplinar centrada em estudos contínuos de epidemiologia e de custo-efetividade é essencial.

As taxas de imunização entre os adultos estão consideravelmente abaixo dos níveis ótimos. Assim, é necessária uma melhoria da taxa de vacinação neste grupo.

As práticas mais bem-sucedidas para melhorar a cobertura vacinal na população adulta envolvem mudanças organizacionais, como por exemplo, a implementação de protocolos. Além disso, os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, têm um papel essencial neste contexto.

**Palavras-chave:** Vacinação pneumocócica; Idosos; Imunossenescência; *Streptococcus pneumoniae*





# Abstract

Nowadays, there is a significant increase in the elderly population, as well as the frequency and severity of infectious diseases.

Infection with *S. pneumoniae* is one of the main causes of invasive infections with considerable morbidity and mortality worldwide.

Infection with this bacterium can lead to noninvasive diseases (acute otitis media, sinusitis, pneumonia) or pneumococcal invasive diseases (PID) (pneumonia accompanied by bacteremia, meningitis, septicemia).

The elderly are considered a risk group and are particularly vulnerable to complications. Thus, vaccination in the elderly is particularly important, since it is the best prevention strategy.

Currently available antipneumococcal vaccines for adults are the 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV23) and the 13-valent conjugate vaccine (PCV13). PPSV23 has demonstrated, in most studies, efficacy in the protection of PID; however, doubts remain about its efficacy in the prevention of pneumococcal pneumonia (PP). PCV13 demonstrated efficacy against PID and PP; however, provides protection against fewer serotypes.

All currently available pneumococcal vaccines have limitations; therefore, new vaccines have been developed, such as protein-based pneumococcal vaccines (PbPV).

Most industrialized countries recommend pneumococcal vaccination for the elderly; however, there is a debate about the best vaccination strategy.

To implement effective vaccination strategies in the elderly, a comprehensive understanding of immunosenescence is required. In addition, multidisciplinary research focused on ongoing studies of epidemiology and cost-effectiveness is essential.

Immunization rates among adults are considerably below optimal levels, thus, an improvement in the vaccination rate in this group is required. The most successful practices to improve vaccination coverage in the adult population involve organizational changes, such as the implementation of protocols. In addition, health professionals, particularly pharmacists, play a key role in this context.

**Keywords:** Pneumococcal vaccination; Elderly; Immunosenescence; *Streptococcus pneumoniae*



# Índice

1.	Introdução .....	1
2.	Desenvolvimento .....	2
2.1	Epidemiologia de doenças pneumocócicas .....	2
2.1.1	Infeções respiratórias no Mundo .....	2
2.1.2	Pneumonia nos adultos .....	3
2.1.3	DIP nos adultos .....	4
2.1.4	Doenças pneumocócicas em Portugal .....	5
2.2	Pneumococo .....	8
2.3	Doenças pneumocócicas .....	10
2.3.1	Não-DIP .....	10
2.3.1.1	PAC .....	10
2.3.2	DIP .....	11
2.3.3	Serotipos causadores de doenças pneumocócicas .....	11
2.4	Vacinas pneumocócicas .....	12
2.4.1	Vacina polissacárida .....	14
2.4.2	Vacinas conjugadas .....	15
2.5	Recomendações para a vacinação antipneumocócica .....	18
2.5.1	Recomendações gerais .....	18
2.5.2	Recomendações nos adultos .....	19
2.5.2.1	Recomendações no Mundo .....	19

2.5.2.2	Recomendações em Portugal .....	23
2.6	Resultados da vacinação antipneumocócica em idosos .....	26
2.6.1	PPSV23.....	26
2.6.1.1	Hiporresponsividade.....	28
2.6.2	PCV13 .....	29
2.6.2.1	Imunidade de grupo (proteção indireta) .....	30
2.7	Imunossenescência de vacinas pneumocócicas .....	32
2.8	Avaliação da eficácia da vacina.....	34
2.9	Estratégia de vacinação para idosos.....	35
2.10	Pré-requisito para a tomada de decisão da política de vacinação pneumocócica – relação custo-efetividade.....	36
2.11	Melhorar as taxas de vacinação entre adultos .....	38
2.11.1	Barreiras.....	38
2.11.2	Novas estratégias .....	41
2.11.2.1	Profissionais de Saúde.....	42
2.11.2.2	Novas vacinas.....	45
3.	Conclusão .....	48
4.	Bibliografia.....	51

# Índice de Figuras

Figura 1- Principais causas de mortalidade no mundo em 2015 [Retirado de (WHO, 2017)] .....	2
Figura 2- Incidência global estimada da PAC em adultos $\geq 50$ anos e idosos (por 100.000 pessoas-ano) [Adaptado de (R. E. Isturiz, 2016)] .....	4
Figura 3-Estrutura etária da população por grandes grupos de idade (%), Portugal,1970-2014 [Retirado de (INE, 2015)].....	5
Figura 4-Peso das principais causas de morte na mortalidade total (%),Portugal (1988 A 2013) [Retirado de (Bárbara et al., 2015)].....	6
Figura 5- Representação esquemática de <i>Streptococcus pneumoniae</i> [Retirado de (Reis, 2015)] .....	8
Figura 6- Tipos de doença pneumocócica [Adaptado de (Namkoong et al., 2016)] .....	10
Figura 7- Plano Nacional de Vacinação: Esquema vacinal recomendado [Retirado de (Leça et al., 2017)].....	18
Figura 8- Intervalos recomendados para uso sequencial de PCV13 e PPSV23 para adultos imunocompetentes $\geq 65$ anos - ACIP, Estados Unidos [Retirado de (Miwako et al., 2015)].....	22
Figura 9- Esquema de vacinação antipneumocócica em adultos de alto risco não previamente vacinados [Adaptado de (Costa et al., 2016)].....	24
Figura 10- Esquema de vacinação antipneumocócica em adultos de alto risco previamente vacinados [Adaptado de (Costa et al., 2016)].....	24
Figura 11- Esquema de vacinação antipneumocócica recomendado para a população com $\geq 65$ anos de idade [Retirado de (Costa et al., 2016)].....	25
Figura 12- Alterações na incidência de DIP por serotipo em crianças com idade $<5$ anos (A) e adultos com idade igual ou $> 65$ anos (B), nos EUA após a introdução da PCV no calendário vacinal pediátrico em 2000 [Retirado de (Batista, Luís, & Froes, 2016)] ....	31

Figura 13- Distribuição dos custos associados aos internamentos hospitalares (milhões de euros), por grandes categorias de diagnóstico, Portugal Continental (2014) [Retirado de (Bárbara et al., 2015)] ..... 36

# Índice de Tabelas

Tabela 1. Comparação entre a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (PPSV23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) [Adaptado de (Namkoong et al., 2016)].....	17
Tabela 2. Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta ( $\geq 18$ anos) para os quais a vacinação com PCV13 é recomendada e gratuita [Retirado de (George, 2015)]23	
Tabela 3. Taxas de vacinação contra o pneumococo por grupo etário [Adaptado de (Williams, et al., 2016) (Schultz, 2015)] .....	39
Tabela 4. Características das proteínas candidatas a vacinas baseadas em proteínas pneumocócicas [Adaptado de (Pichichero et al., 2016)] .....	47
Tabela 5. Características da PCV13 [Adaptado de (Leça et al., 2017)] .....	55
Tabela 6. Características da PPSV23 [Adaptado de (Leça et al., 2017)] .....	56
Tabela 7. Recomendações de vacinação antipneumocócica em adultos $\geq 18$ anos [Retirado de (George, 2015)] .....	58
Tabela 8. Visão geral das meta-análises recentes acerca da efetividade de PPSV23 [Adaptado de (Falkenhorst et al., 2017)] .....	59
Tabela 9. Grupos de risco que devem receber a vacinação pneumocócica segundo a JCVI [Adaptado de (Department of Health, 2017)] .....	60





# Lista de Abreviaturas

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*

AID- *activation-induced cytidine deaminase*

CAPiTA- Ensaio de imunização de pneumonia adquirida na comunidade em adultos  
(*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DIP- Doença invasiva pneumocócica

EMR- *Electronic medical record*

EMA – *European Medicines Agency*

EUA- Estados Unidos da América

IO- Índice de opsonização

PAC- Pneumonia adquirida na comunidade

PAH- Pneumonia adquirida no hospital

PAV- Pneumonia associada ao ventilador

PCV7- Vacina pneumocócica conjugada 7 valente (*7-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV10- Vacina pneumocócica conjugada 10 valente (*10-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV13- Vacina pneumocócica conjugada 13 valente (*13-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PP- Pneumonia pneumocócica

PPSV23- Vacina pneumocócica polissacárida 23 valente (*23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*)

RCT- *Randomized controlled trial*

SOP- *Standard operating procedure*

TD- Timo-dependente



# 1. Introdução

A esperança média de vida aumentou drasticamente no último século, com consequente aumento da população com mais de 65 anos de idade. É previsto que esta tendência se mantenha, e que até 2060 este grupo etário corresponda a mais de 30% da população europeia e que aumente dos atuais 600 milhões para 2 mil milhões, a nível mundial (Reis, 2015).

Com o envelhecimento, observa-se ao mesmo tempo um aumento da frequência e severidade das doenças infecciosas. A infeção por *Streptococcus pneumoniae* constitui uma das principais causas de infeções invasivas com uma morbilidade e mortalidade consideráveis em todo o mundo (Reis, 2015).

Os idosos apresentam maior risco de doença invasiva pneumocócica (DIP) e pneumonia, com taxas de doenças até 20 vezes maiores que as da população geral, devido também à diminuição da sua resposta imunitária causada pelo avanço da idade, um fenómeno designado imunossenescência (Papadatou & Spoulou, 2016).

Enquanto a resistência aos antibióticos representa um obstáculo adicional para o tratamento bem-sucedido de infeções pneumocócicas, a vacinação no idoso torna-se particularmente importante, já que constitui a melhor estratégia de prevenção (Papadatou & Spoulou, 2016) (Reis, 2015).

Assim, o objetivo deste trabalho é analisar o impacto que as vacinas antipneumocócicas existentes atualmente têm na prevenção de doenças pneumocócicas nos idosos, assim como as estratégias que estão a ser desenvolvidas de forma a melhorar a resposta vacinal nestes indivíduos, examinando os dados que existem acerca da vacinação nos idosos, com especial atenção à sua efetividade, segurança e recomendações mais atuais.

Ao longo deste trabalho, quando forem utilizados os termos “idosos” ou “população geriátrica” referem-se a pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.

## 2. Desenvolvimento

### 2.1 Epidemiologia de doenças pneumocócicas

#### 2.1.1 Infecções respiratórias no Mundo

As infecções respiratórias estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade a nível global (Froes, F., Diniz, A., Cordeiro, C.R., Serrado, M., De Almeida, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as infecções do trato respiratório inferior constituem a doença transmissível mais mortal e em 2015 causaram 3,2 milhões de mortes em todo o mundo (Figura 1) (WHO, 2017).

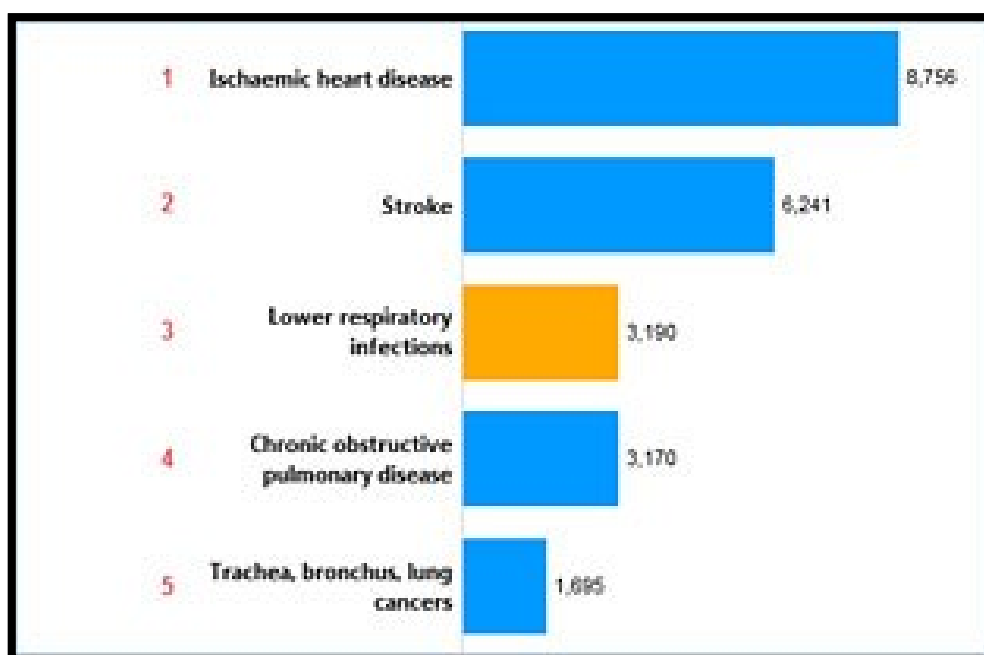


Figura 1- Principais causas de mortalidade no mundo em 2015 [Retirado de (WHO, 2017)]

No último estudo publicado do Global Burden of Disease (2015) é referido que, a nível global, o peso das infeções do trato respiratório inferior tem diminuído nos últimos 10 anos em crianças com menos de 5 anos. No entanto, a incidência destas doenças em pessoas com mais de 70 anos aumentou em muitas regiões (Troeger et al., 2017).

A infeção por *S. pneumoniae* é responsável por, aproximadamente, 1.6 milhões de mortes por ano em todo o mundo, apresentando-se globalmente como a principal causa de morte prevenível através de vacinação (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

### **2.1.2 Pneumonia nos adultos**

Na idade adulta, a pneumonia é a forma mais comum de apresentação da doença pneumocócica. As infeções por *S. pneumoniae* são responsáveis por 25-35% das pneumonias bacterianas que necessitam de hospitalização e cerca de 15-30% dos casos de pneumonia estão associados a doença invasiva pneumocócica (DIP) (Reis, 2015).

Em países desenvolvidos, como o caso do Japão, mais de 95% das mortes por pneumonia ocorrem nos idosos ( $\geq 65$  anos) (Namkoong et al., 2016).

Na Europa e nos Estados Unidos da América, *S. pneumoniae* é o agente patogénico responsável por cerca de 30 a 50% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com necessidade de internamento (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

A PAC tem uma incidência significativa em adultos  $\geq 50$  anos e idosos em todo o mundo, como se pode ver na figura 2 (R. E. Isturiz, 2016).

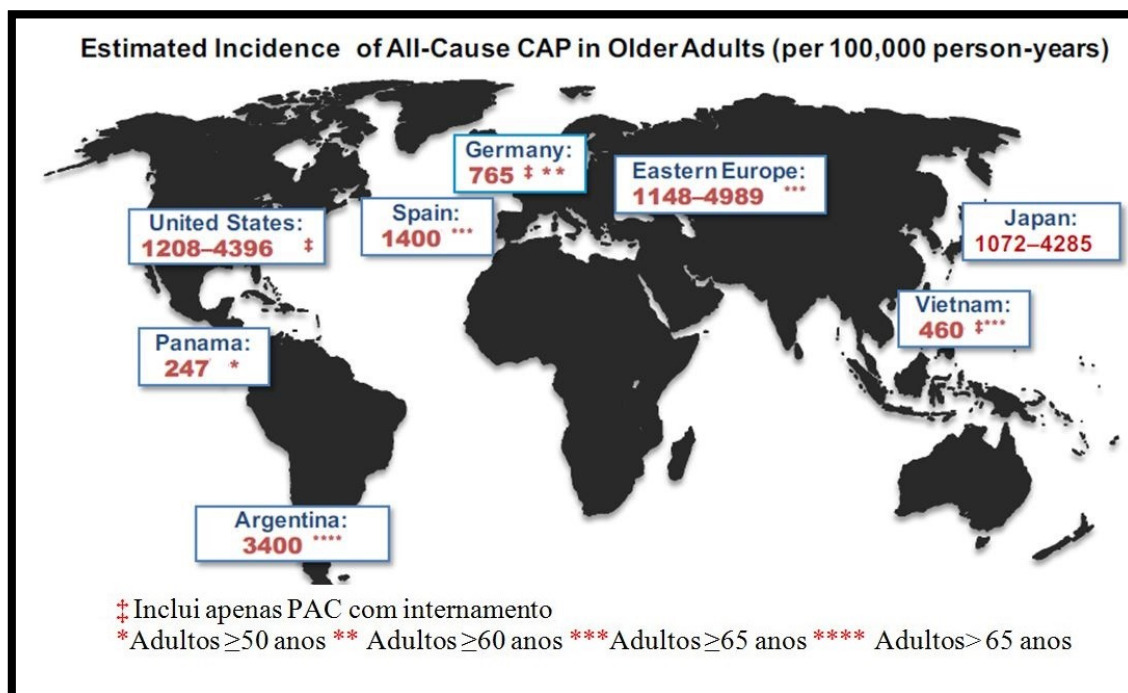


Figura 2- Incidência global estimada da PAC em adultos  $\geq 50$  anos e idosos (por 100.000 pessoas-ano)  
[Adaptado de (R. E. Isturiz, 2016)]

### 2.1.3 DIP nos adultos

Os idosos que adquirem infecções pneumocócicas são um grupo particularmente vulnerável a complicações como pneumonia, bacteriemia e meningite. Estas são, geralmente, uma consequência da DIP, que representa uma causa major de morbidade em pessoas com 65 ou mais anos (AMC Secretariat of Gavi, 2016).

Na Europa, a incidência média da doença pneumocócica invasiva é de 9,8 casos por 100.000 habitantes entre os adultos com mais de 65 anos, devendo-se esta a pneumonia pneumocócica bacteriêmica em 80-90% de todos os casos. A doença invasiva origina uma taxa de mortalidade de até 40% em indivíduos com  $\geq 85$  anos (Reis, 2015).

Relativamente à incidência anual de DIP nos países industrializados, esta varia entre 8 e 34 casos por 100.000 habitantes, sendo mais elevada no grupo etário abaixo dos 2 anos e nos adultos com  $\geq 50$  anos de idade (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

Nos Estados Unidos, cerca de 90% dos casos de DIP ocorre em adultos (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

### 2.1.4 Doenças pneumocócicas em Portugal

Em resultado da diminuição da natalidade e do aumento da longevidade nos últimos anos, observou-se em Portugal o decréscimo da população jovem (0 a 14 anos de idade), e da população em idade ativa (15 a 64 anos de idade), ao mesmo tempo que se verificou o aumento da população idosa (65 e mais anos de idade) (Figura 3) (INE, 2015).

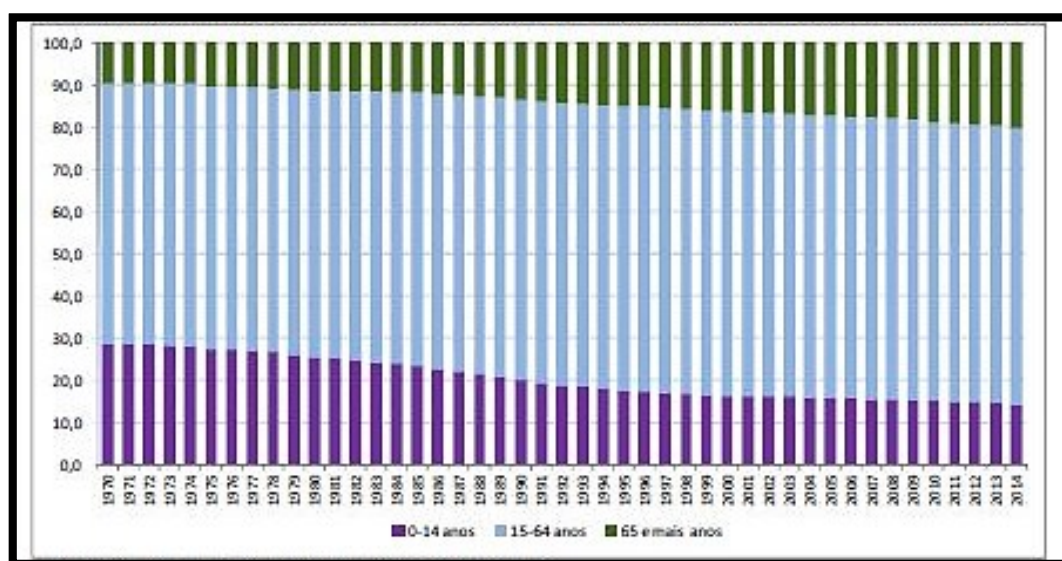


Figura 3-Estrutura etária da população por grandes grupos de idade (%), Portugal, 1970-2014 [Retirado de (INE, 2015)]

Foi no ano de 2000 que, pela primeira vez, em Portugal, o número de jovens foi ultrapassado pelo número de idosos. Em 2014, o índice de envelhecimento, que representa a relação entre o número de idosos e o número de jovens, atingiu mesmo os 141 idosos por cada 100 jovens (INE, 2015).

As mudanças na composição etária da população de Portugal e do conjunto da União Europeia (UE) 28 são reveladoras do envelhecimento demográfico da última década. Neste âmbito, Portugal apresenta no conjunto dos 28 Estados Membros:

- O 5º valor mais alto do índice de envelhecimento;
- O 3º valor mais baixo do índice de renovação da população em idade ativa;
- O 3º maior crescimento da idade mediana entre 2003 e 2013 (INE, 2015).

Em Portugal, a mortalidade por doenças respiratórias tem vindo a crescer de forma consistente nos últimos 20 anos, apresentando-se como a terceira principal causa de morte a seguir às doenças do aparelho circulatório e aos tumores malignos. A partir da década de noventa, é observado um aumento da mortalidade respiratória, contrastando com a tendência oposta verificada nas doenças do aparelho circulatório (Figura 4) (Bárbara et al., 2014) (Bárbara et al., 2015).

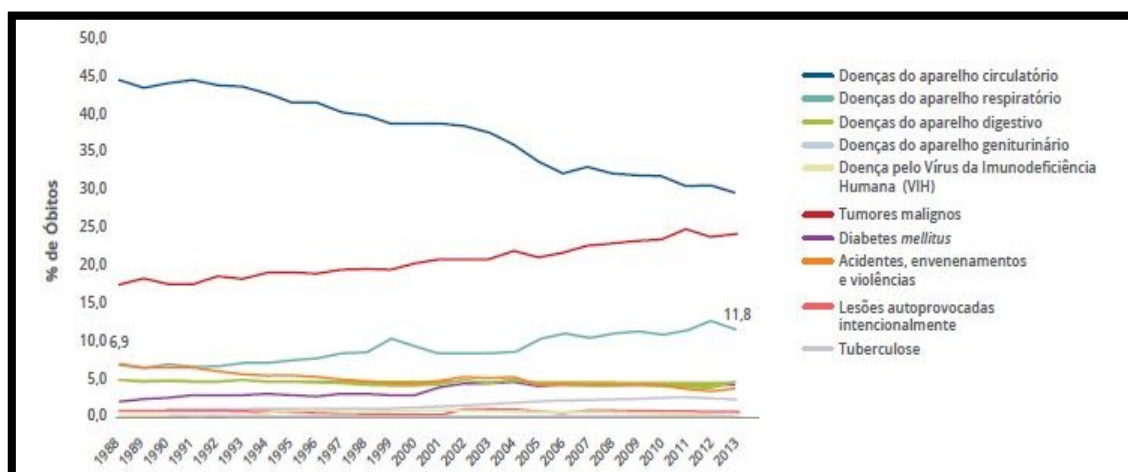


Figura 4-Peso das principais causas de morte na mortalidade total (%),Portugal (1988 A 2013) [Retirado de (Bárbara et al., 2015)]

Em Portugal Continental, dados relativos ao período 2000-2009 revelavam já o impacto significativo das infeções respiratórias e, em particular, das pneumonias. Neste período, os internamentos hospitalares para a PAC representaram 3,7% do número total de internamentos na população adulta em Portugal Continental. A média anual de internamentos por PAC foi de 3,61/1000 habitantes, aumentando para 13,4/1000 habitantes nos adultos com mais de 65 anos de idade (Froes, F., Diniz, A., Cordeiro,



C.R., Serrado, M., De Almeida, 2014) (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

Em 2014, os internamentos por doença respiratória representaram 6,6% da totalidade dos internamentos (Bárbara et al., 2015). As patologias respiratórias, no que diz respeito a internamentos, constituem, assim, a 5ª principal causa de internamento e a 1ª causa de letalidade intra-hospitalar (Bárbara et al., 2015).

Um estudo realizado entre 2009 e 2011 mostrou que, de 1265 isolados de *S. pneumoniae* responsáveis por doença invasiva na população adulta em Portugal neste período, aproximadamente 27,9% ocorreram em pessoas com 18-49 anos, 21,5% em pessoas com 50-64 anos e 50,6% em pessoas com 65 anos de idade ou mais (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

Dados recentes revelam que as pneumonias são a principal causa de mortalidade respiratória em Portugal Continental (46%); no entanto, a mortalidade respiratória verifica-se sobretudo no grupo etário acima dos 65 anos de idade (Bárbara et al., 2015).

Um estudo recente relativo à pneumonia, realizado com recurso à base de dados do Serviço Nacional de Saúde, revelou que a doença em Portugal, quer em termos de morbilidade quer em termos de mortalidade, apresenta valores piores que os da média europeia, predominando os casos de mortalidade acima dos 65 anos (Jorge, 2016).

Dada esta situação nacional, existe um consenso geral sobre a necessidade de uma implementação de medidas para prevenir infeções respiratórias em idosos (Froes, F., Diniz, A., Cordeiro, C.R., Serrado, M., De Almeida, 2014).

## 2.2 Pneumococo

*S. pneumoniae*, também conhecido como pneumococo, é uma bactéria anaeróbia facultativa que se apresenta em cocos lanceolados de Gram-positivo que podem estar aos pares ou em pequenas cadeias após crescimento em meio líquido (Sousa & Santos, 2009) (Miranda, 2011).

Esta bactéria pertence ao grupo Mitis dos estreptococos que inclui 12 espécies filogeneticamente relacionadas através da sequenciação do rRNA 16S47. As restantes espécies deste grupo são comensais do aparelho respiratório superior e denominam-se vulgarmente de estreptococos *viridans* (Miranda, 2011).

*S. pneumoniae* é rodeado por uma cápsula de polissacáridos. A cápsula é um dos principais fatores de virulência, desempenhando, entre outras funções, um papel fundamental na evasão às células fagocíticas (Figura 5) (Miranda, 2011).

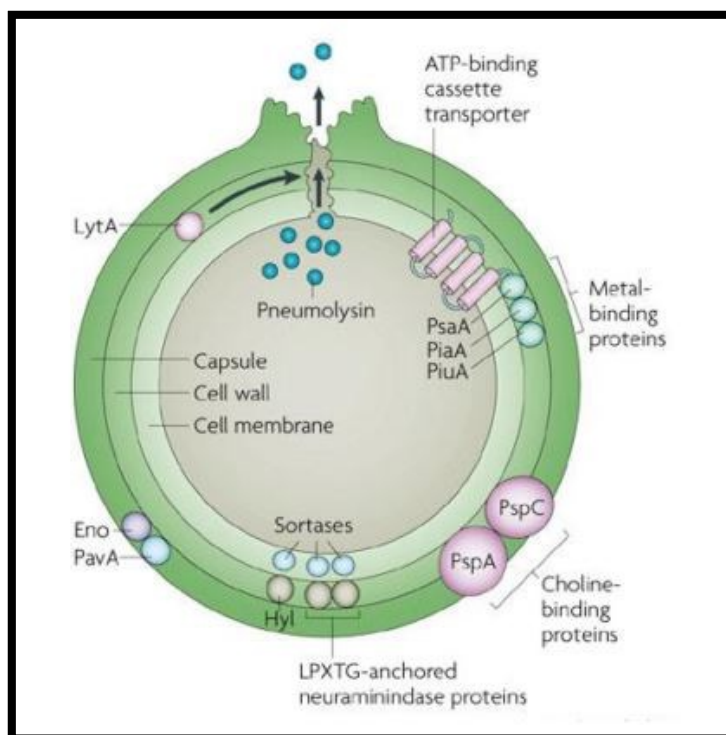


Figura 5- Representação esquemática de *Streptococcus pneumoniae*  
[Retirado de (Reis, 2015)]

A composição dos polissacáridos capsulares define a existência de diferentes serotipos, sendo que, atualmente são conhecidos mais de 90 (Reis, 2015) (World Health Organization, 2012).

Assim, os serotipos de *S. pneumoniae* diferem na capacidade de colonização e transmissão, virulência, manifestações de doença, idade em que predominam, distribuição geográfica, resistências aos antimicrobianos e capacidade para causar doença endêmica ou surtos (Sociedade de Infecçologia Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2003). Por exemplo, o serotipo 3 é um dos serotipos mais invasivos, uma vez que apresenta a cápsula mais espessa de todos os serotipos de *S. pneumoniae*. (Namkoong et al., 2016)

Algumas estirpes não possuem cápsula, sendo menos virulentas. Estas denominam-se de não tipáveis (NT), juntamente com as estirpes que não reagem com os soros disponíveis.

*S. pneumoniae* é um agente bacteriano que faz parte da flora normal do aparelho respiratório superior, sendo o reservatório principal a nasofaringe (Reis, 2015).

A sua colonização está relacionada com a capacidade de formação de biofilmes, tendo este tipo de estruturas um papel fundamental no processo. As crianças, principalmente as que frequentam infantários, são as mais frequentemente colonizadas, sendo assim consideradas como o principal reservatório deste microrganismo (Miranda, 2011).

Os possíveis desfechos após a colonização por esta bactéria são: a sua eliminação do organismo, persistência assintomática no organismo por diversos meses (estado de portador) ou causar doença (Reis, 2015).

A transmissão de *S. pneumoniae* ocorre como resultado do contato direto de pessoa a pessoa através de gotículas respiratórias e por autoinoculação em pessoas portadoras da bactéria no trato respiratório superior (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

## 2.3 Doenças pneumocócicas

As doenças pneumocócicas dividem-se em 2 grupos: DIP e doença não invasiva pneumocócica (não-DIP) (Figura 6).

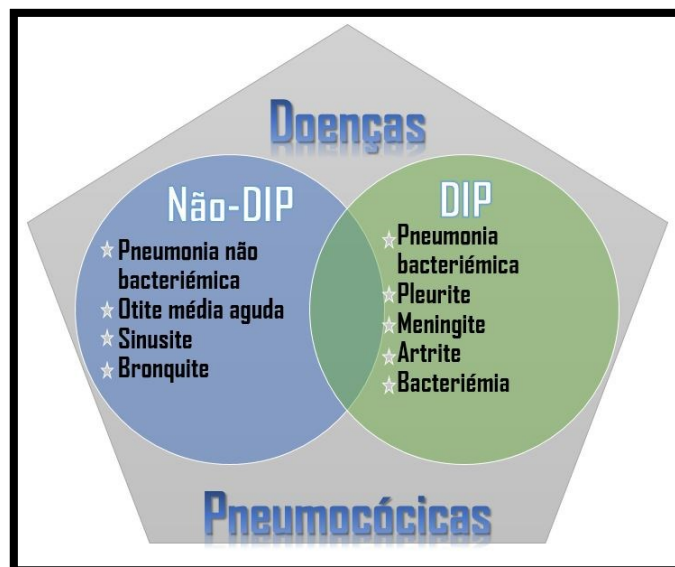


Figura 6- Tipos de doença pneumocócica [Adaptado de (Namkoong et al., 2016)]

### 2.3.1 Não-DIP

As doenças não-DIP englobam doenças como: pneumonia não bacteriêmica, otite média aguda (infecção do ouvido médio), sinusite (inflamação dos seios perinasais) e bronquite (inflamação dos brônquios) (Namkoong et al., 2016).

#### 2.3.1.1 PAC

A carga de não-DIP em adultos é determinada principalmente pela PAC (Drijkoningen & Rohde, 2014).

Além de PAC, a pneumonia, em termos clínicos, pode ser classificada como pneumonia adquirida no hospital (PAH), pneumonia associada ao ventilador (PAV) ou pneumonia associada aos cuidados de saúde.

A PAC, referida muitas vezes neste trabalho, pode definir-se, de um modo geral, como a inflamação aguda do parênquima pulmonar de origem infecciosa adquirida em

ambulatorio. Esta apresenta sintomas como febre, tosse, falta de ar e dor torácica. (Sociedade Portuguesa Respiratória & Comissão de Infecçiology Respiratória, 2003).

Embora inúmeros agentes patogénicos possam causar PAC, o principal é *S. pneumoniae*. Outros agentes causadores são: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, anaeróbios e vírus respiratórios (influenza, adenovírus, etc.) (Blasi, Mantero, Santus, & Tarsia, 2012).

### 2.3.2 DIP

A DIP é definida pelo isolamento de *S. pneumoniae* em locais estéreis, como líquido cefalorraquidiano, líquido pleural, líquido articular e sangue, e inclui patologias como pneumonia bacteriana bacteriémica, pleurite, meningite, artrite e bacteriémia.

Apesar de a bacteriémia ocorrer em apenas 10-30% dos casos de pneumonia pneumocócica (PP), a pneumonia bacteriémica é a DIP mais comum devido à frequência clínica da PP. Em contextos clínicos, a pleurite geralmente ocorre com pneumonia (Namkoong et al., 2016).

A gravidade de DIP, relativamente à não-DIP, é diferente. Apesar de uma incidência consideravelmente menor de DIP do que a PP, o prognóstico é pior, e as consequências são mais graves. (Namkoong et al., 2016).

### 2.3.3 Serotipos causadores de doenças pneumocócicas

A prevalência de cada serotipo nas estirpes de doenças não invasivas e invasivas é diferente e só um número restrito é responsável pela maioria destas últimas (Miranda, 2011).

Dos mais de 90 serotipos conhecidos de *S. pneumoniae*, 20% são responsáveis por mais de 70% dos casos de DIP (Freitas, 2016).

A sua distribuição varia consoante o grupo etário, existindo também diferenças na sua prevalência relativamente à colonização. Desta forma, alguns serotipos aparentam possuir uma capacidade invasiva superior, enquanto outros estão mais relacionados com

a colonização. A sua prevalência varia também ao longo do tempo e existem diferenças na sua distribuição entre vários países (Miranda, 2011).

Embora uma grande variedade de serotipos cause doenças não invasivas, como otite média e sinusite, os serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F são causas comuns de DIP globalmente em crianças <5 anos de idade. Além disso, alguns serotipos como 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F são mais prováveis do que outros para serem associados à resistência aos medicamentos. (World Health Organization, 2012)

Assim, é importante monitorizar as estirpes em circulação na população ao nível local. A vigilância epidemiológica das infeções invasivas permite atualmente avaliar o efeito das vacinas na distribuição dos serotipos nos diversos países e regiões e se são necessárias novas formulações ou alterações das vacinas atuais (Miranda, 2011).

Além da idade, a presença de comorbilidades crónicas (doença pulmonar, cardiovascular, renal, hepática e diabetes mellitus), situações de imunodeficiência ou imunocompromisso e certos estilos de vida (como o tabagismo ou o alcoolismo) podem aumentar o risco de doença pneumocócica. Deste modo, tendo em conta a presença de imunossenescência, fenómeno explicado mais à frente, e a prevalência destas comorbilidades crónicas nos idosos, estes constituem um grupo com alto risco de contrair doença pneumocócica (Reis, 2015).

## **2.4 Vacinas pneumocócicas**

As vacinas para prevenir a doença pneumocócica são usadas há mais de 30 anos. Existem 2 tipos de vacinas pneumocócicas: as vacinas polissacáridas e as vacinas conjugadas (World Health Organization, 2012).

Uma vez que não é possível incluir todos os serotipos numa única vacina pneumocócica, as vacinas disponíveis contêm polissacáridos capsulares de serotipos que são mais frequentemente implicados como causas de doença pneumocócica (Musher, 2017).

Atualmente, são comercializados os dois tipos de vacinas, havendo uma vacina polissacárida 23 valente (PPSV23) e duas vacinas conjugadas, uma com 10 serotipos (PCV10) e outra com 13 (PCV13) (World Health Organization, 2012).

Assim, as vacinas existentes em Portugal contra infeções por *S. pneumoniae* são:

- Vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) - Synflorix®
  - Vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) - Prevenar 13®
  - Vacina pneumocócica polissacárida 23 valente (PPSV23) - Pneumo 23®
- (George, 2010).

A PPSV23 foi introduzida em Portugal em 1996 e as vacinas PCV10 e PCV13 foram licenciadas pela European Medicines Agency (EMA) em Março e em Dezembro de 2009, tendo sido implementadas em Portugal na mesma data. A PCV13 substituiu a vacina conjugada 7-valente (PCV7) que já era aconselhada na vacinação pediátrica em Portugal, aumentando a proteção da vacina de 7 para 13 serotipos. Os serotipos incluídos em cada uma das vacinas foram escolhidos por representarem a maioria dos casos de infeções invasivas nos EUA na altura em que as mesmas foram implementadas (Miranda, 2011).

As vacinas pneumocócicas são administradas em doses de 0,5 mL. A PCV13 deve ser administrada por via intramuscular, enquanto que PPSV23 pode ser administrada por via intramuscular ou subcutânea. Além disso, qualquer formulação de vacina pneumocócica pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas (Musher, 2017).

Em anexo, encontram-se quadros com as características da vacina PCV13 e a PPSV23 (Tabela 5 e Tabela 6) (Leça et al., 2017).

### **2.4.1 Vacina polissacárida**

A vacina PPSV23 é uma vacina inativada, licenciada em 1983, que incorpora antígenos da cápsula polissacárida de 23 serotipos de *S. pneumoniae*, o que abrangia 90% de todos os serotipos responsáveis pela doença invasiva na altura em que a vacina foi licenciada (Reis, 2015) (World Health Organization, 2012).

A PPSV23 inclui os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F (World Health Organization, 2012).

Por ser polissacárida e não ter uma proteína transportadora, a produção dos anticorpos como resposta à PPSV23 é induzida por uma resposta independente dos linfócitos T. Esta resposta vai aumentar a opsonização e a fagocitose, o que permite a eliminação das bactérias. No entanto, como os antígenos não induzem uma resposta imunitária dependente de células T, não existem células B de memória. Assim, a vacina não confere memória imunológica, o que vai limitar o tempo de proteção da vacina. Para além disso, não atua no estado de portador nasofaríngeo e consequentemente não promove imunidade de grupo (Reis, 2015).

As crianças com menos de 2 anos não são capazes de desenvolver uma resposta independente dos linfócitos T funcional, pois o seu sistema imunitário ainda não está completamente desenvolvido. Desta forma, a PPSV23 não é adequada para crianças com menos de 2 anos (Miranda, 2011).

Para imunização primária, PPSV23 é administrada como uma única dose subcutânea ou intramuscular (World Health Organization, 2012).

É estimado que os níveis de anticorpos regressem aos níveis pré-vacinação em cerca de 5-10 anos após a primeira dose de PPSV23. Contudo, a revacinação só é aconselhada em casos específicos devido à incerteza quanto ao benefício da administração de uma segunda dose devido, principalmente, ao fenómeno “hiporresponsividade” que será explicado mais à frente (Reis, 2015).

As reações adversas mais comuns da PPSV23 são dor ou sensibilidade no local da injeção (em 60 % dos vacinados), inchaço (em 20 %) e eritema (em 16 %), persistindo



geralmente por menos de 72 horas. Reações sistêmicas moderadas (por exemplo, febre e mialgias) e reações locais mais severas (por exemplo, enduração local) ocorrem menos frequentemente (Musher, 2017).

Apesar de ser um evento extremamente raro, uma reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) para PPSV23, é uma contraindicação absoluta para revacinação com PPSV23 (Musher, 2017).

### **2.4.2 Vacinas conjugadas**

As vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) consistem na combinação de polissacáridos selecionados ligados a proteínas transportadoras, o que permite estimular a resposta dependente de células T e induzir memória imunológica (World Health Organization, 2012).

O sistema imunitário de crianças com menos de 2 anos de idade desenvolve uma resposta timo-dependente (TD) eficaz. Assim, como os polissacáridos conjugados com uma proteína induzem uma resposta TD, as vacinas conjugadas são eficazes neste grupo etário. Deste modo, após três doses no primeiro ano de vida, estas vacinas induzem a ativação de células de memória e a sua proteção é prolongada. Além disso, as vacinas conjugadas conferem também imunidade nas mucosas, impedindo a colonização da nasofaringe pelos serotipos vacinais (Miranda, 2011).

A primeira vacina pneumocócica conjugada, PCV7, foi aprovada no ano 2000 nos EUA e na Europa em 2001, para o uso em crianças e continha os 7 principais serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) responsáveis por doença invasiva nesta população. Esta vacina reduziu a doença invasiva nas crianças, diminuindo indiretamente a doença pneumocócica na restante população (Reis, 2015).

O efeito verificado nos adultos, que é um grupo não vacinado, deveu-se, provavelmente, à eliminação da transmissão dos serotipos vacinais pelas crianças vacinadas. Este efeito protetor exercido sobre os grupos não vacinados tem o nome de “imunidade de grupo” (Miranda, 2011).

A PCV7 foi posteriormente retirada do mercado quando ficou claro que havia uma necessidade de vacinas com mais serotipos pneumocócicos (Principi & Esposito, 2017).

Relativamente à PCV10, esta tem na sua composição polissacáridos capsulares purificados de 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (World Health Organization, 2012).

Cada polissacárido é conjugado com uma proteína transportadora, que tanto pode ser a proteína D (uma proteína de membrana externa de *Haemophilus influenzae* não tipável), como o toxóide do tétano ou o toxóide da difteria. O serotipo 19F é conjugado com o toxóide da difteria, o serotipo 18C é conjugado com o toxóide do tétano e a proteína D é utilizada como proteína transportadora para 8 dos 10 serotipos (serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F) (World Health Organization, 2012) (“Resumo das características do medicamento Synflorix,” n.d.).

O volume por dose de PCV10 é de 0,5 ml, sendo que cada dose contém 1 µg de polissacárido para serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 µg de serotipos 4, 18C e 19F.

A PCV13 contém polissacáridos de serotipos pneumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, conjugados individualmente com uma proteína transportadora CRM 197 (mutante não tóxico da toxina da difteria). Uma dose de 0,5 ml de PCV13 contém aproximadamente 4 µg de polissacárido do serotipo 6B e cerca de 2 µg de polissacárido de cada um dos restantes 12 serotipos (Principi & Esposito, 2017).

O uso da PCV13 em adultos com idade igual ou superior a 50 anos foi autorizado pela EMA. Foi comprovado que a PCV13, além de ser mais imunogénica que a PPSV23 para a maior parte dos serotipos partilhados pelas duas vacinas, é bem tolerada em adultos saudáveis. Com a finalidade de avaliar a eficácia clínica da PCV13 nos idosos, decorreu na Holanda um estudo randomizado e controlado designado como CAPiTA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trials on Adults*) (Reis, 2015).

Tal como acontece com a PPSV23, as reações adversas mais comuns da PCV13 incluem reações locais, como eritema, inchaço, dor no local da injeção e limitação do movimento do braço em que a injeção foi administrada, assim como reações sistémicas

incluindo fadiga, dor de cabeça, calafrios, anorexia, mialgias e artralgias (Daniel M Musher, 2017).

Além disso, uma reação alérgica grave, (por exemplo, anafilaxia) para qualquer componente de PCV13, ou qualquer vacina contendo toxóide da difteria, é uma contraindicação para receber PCV13 (Musher, 2017).

Seguidamente apresenta-se um quadro com as vantagens e limitações de PPSV23 e PCV13 (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação entre a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (PPSV23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) [Adaptado de (Namkoong et al., 2016)]

	<b>PPSV23</b>	<b>PCV13</b>
<b>Vantagens</b>	<p>Maior cobertura de serotipos</p> <p>Longa história de experiência</p>	<p>Imunidade dependente das células T</p> <p>Memória imunológica evocada</p> <p>O efeito de reforço e a imunidade de grupo são esperados</p>
<b>Limitações</b>	<p>Imunidade independente de células T</p> <p>Inexistência de memória imunológica</p>	<p>Cobertura mais estreita de serotipos</p> <p>Menos evidências de rentabilidade</p>

## 2.5 Recomendações para a vacinação antipneumocócica

### 2.5.1 Recomendações gerais

Em Portugal, aos 2 meses de idade, recomenda-se a 1ª dose da vacina PCV13, a 2ª dose aos 4 meses de idade e a 3ª dose aos 12 meses, estando esta incluída no Plano nacional de vacinação (Figura 7) desde o dia 1 de julho de 2015. No entanto, a vacina já era antes utilizada através de prescrição médica (Leça et al., 2017) (Bárbara et al., 2015).

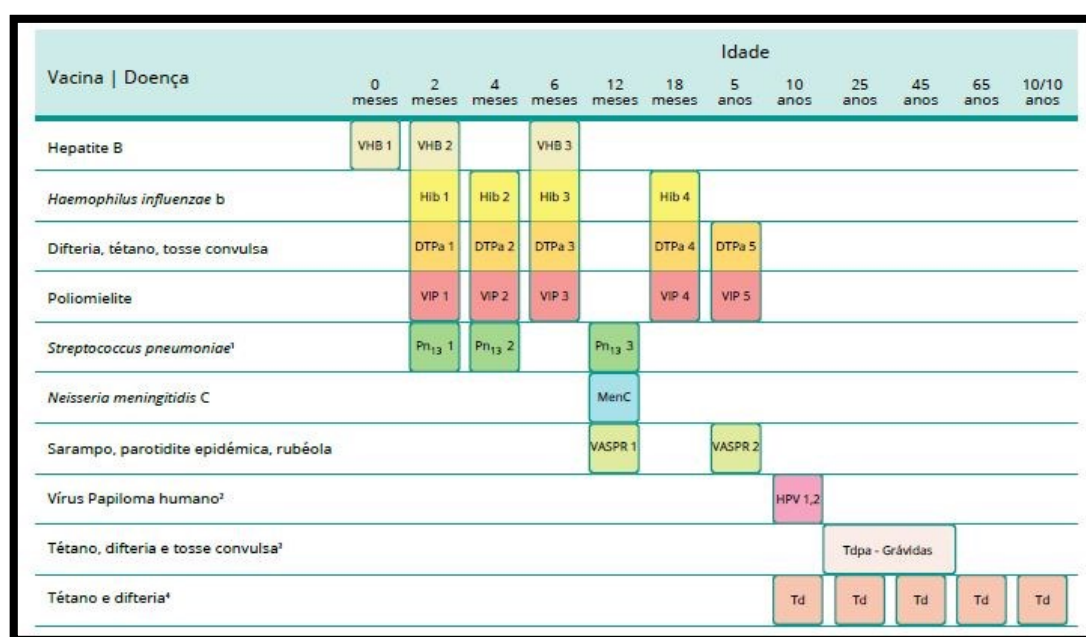


Figura 7- Plano Nacional de Vacinação: Esquema vacinal recomendado [Retirado de (Leça et al., 2017)]

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), é recomendada a vacinação pneumocócica para todos os lactentes e crianças menores de 2 anos e todos os adultos com 65 anos ou mais. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

A PCV13 é aconselhada a crianças nos dois primeiros anos de vida, a todos os adultos de 65 anos ou mais e a adultos jovens com certas condições que enfraquecem seu sistema imunológico (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

A PPSV23 é recomendada a adultos de 65 anos ou mais, bem como a crianças, jovens e adultos (2 a 64 anos) com certas condições de alto risco (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

## **2.5.2 Recomendações nos adultos**

### **2.5.2.1 Recomendações no Mundo**

As vacinas pneumocócicas usadas e aprovadas para a prevenção da doença pneumocócica na população adulta, atualmente, são a PPSV23 e a PCV13 (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.) (Costa, Gonçalves, & Sousa, 2016).

A maioria dos países industrializados recomenda a vacinação pneumocócica para todos os idosos; no entanto, há um debate acerca da melhor estratégia de vacinação (Falkenhorst et al., 2017).

Na Austrália é recomendada a vacinação antipneumocócica com PPSV23 em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, encontrando-se a vacina incluída no Plano Nacional de Vacinação Australiano (Correia, 2013). Atualmente, uma dose é recomendada, exceto para aqueles que têm uma condição que os predispõe a um risco aumentado de DIP (The Royal Australian College of General Practitioners, 2016) (Australian Government-Department of Health, 2016).

No Canadá, aconselha-se a administração de uma dose de PPSV23 a todos os adultos com 65 anos ou mais, independentemente de fatores de risco ou história de vacinação contra o pneumococo. No caso dos indivíduos que receberam a vacina PPSV23 antes dos 65 anos, uma segunda dose da vacina deve ser administrada aos 65, pelo menos 5 anos após a dose anterior (Government of Canada, 2016) (Correia, 2013).

Além disso, no Canadá, a imunização com PCV13 pode ser considerada caso a caso, para adultos com 65 anos ou mais e que nunca receberam a vacina contra o pneumococo para a prevenção de PAC e DIP devido aos 13 serotipos incluídos na vacina contra o pneumococo. PCV13 deve ser administrada em primeiro lugar, seguida da PPSV23 que

tem de ser espaçada, pelo menos, 8 semanas. Adultos com 65 anos ou mais que receberam a PPSV23 podem receber a PCV13, desde que tenha passado, pelo menos, um ano desde a imunização com PPSV23 (Government of Canada, 2016).

No Japão, o Comitê Conjunto da *Japanese Respiratory Society* e a Associação Japonesa para Doenças Infeciosas não recomendam o uso de PCV13 para adultos devido à falta de evidências atualmente disponíveis sobre a relação custo-efetividade no Japão, apesar da existência de evidência noutros países (Namkoong et al., 2016).

Relativamente aos países da Europa, a maioria (por exemplo, Reino Unido, Alemanha, França, Itália, Espanha) não recomenda o uso rotineiro de PCV13 em adultos  $\geq 65$  anos de idade, mas alguns aconselham a vacinação sequencial com PCV13 e PPSV23 (Musher, 2017) (Falkenhorst et al., 2017).

No Reino Unido, o *Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI)* recomenda a utilização única da PPSV23 a todos os idosos, estando esta incluída no plano de vacinação do Reino Unido (Falkenhorst et al., 2017). O *JCVI* recomenda que a PPSV23 seja administrada àqueles com idade igual ou superior a 65 anos e aos grupos de risco específicos indicados (Tabela 9 em anexo). Ao mesmo tempo, aconselha que a PCV13 seja administrada aos grupos de risco previamente identificados como sendo particularmente de alto risco de DIP, e elevada mortalidade, mas não deve ser administrada a outros grupos de risco ou a idosos. (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, 2015) (Department of Health, 2017).

Esta entidade admite que, embora a evidência indique que a vacinação de indivíduos imunocompetentes com idade igual ou superior a 65 anos com PCV13 é eficaz na prevenção de DIP e PAC, a evidência não indica nenhum impacto da vacinação sobre a mortalidade por todas as causas neste grupo. Considera que ainda faltam evidências quanto à eficácia da vacina PCV13 em muitos grupos de risco clínico individual e tem em conta a relação custo-efetividade da vacinação PCV13 de adultos com idade igual ou superior a 65 anos. Declara ser altamente improvável que um programa para vacinar os idosos no Reino Unido com PCV13 seja rentável neste momento além de considerar provável que qualquer programa se torne ainda menos rentável no futuro, já que o

impacto indireto do programa de vacinação infantil PCV13 se vai continuar a manifestar (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, 2015).

O *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do CDC dos EUA, atualmente, recomenda a vacinação sequencial com PCV13 seguido de PPSV23 para todos os idosos (Correia, 2013).

Em 2010, o ACIP recomendou a vacinação com PPSV23 a toda a população geriátrica e, em 2012, fez recomendações para uso da PCV13 e PPSV23 para adultos com idade  $\geq 19$  anos com condições imunocomprometidas (Black et al., 2014).

No entanto, foi em 2014 que o ACIP recomendou o uso rotineiro da PCV13 entre adultos  $\geq 65$  anos. Esta entidade recomenda que a PCV13 deve ser administrada em série com a vacina PPSV23 (Black et al., 2014).

Assim, as recomendações atuais do ACIP adultos  $\geq 65$  anos são as seguintes (Figura 8) (Black et al., 2014):

1. Pessoas que não receberam nenhuma vacina antipneumocócica devem receber primeiro uma dose da PCV13, seguida de uma dose de PPSV23 1 ano depois.
2. Pessoas que já foram previamente vacinadas com PPSV23 devem receber uma dose de PCV13  $\geq 1$  ano após a última dose de PPSV23. Naqueles em que estiver indicada uma dose adicional de PPSV23, esta deve ser administrada  $\geq 1$  ano após a PCV13 e  $\geq 5$  anos após a PPSV23.

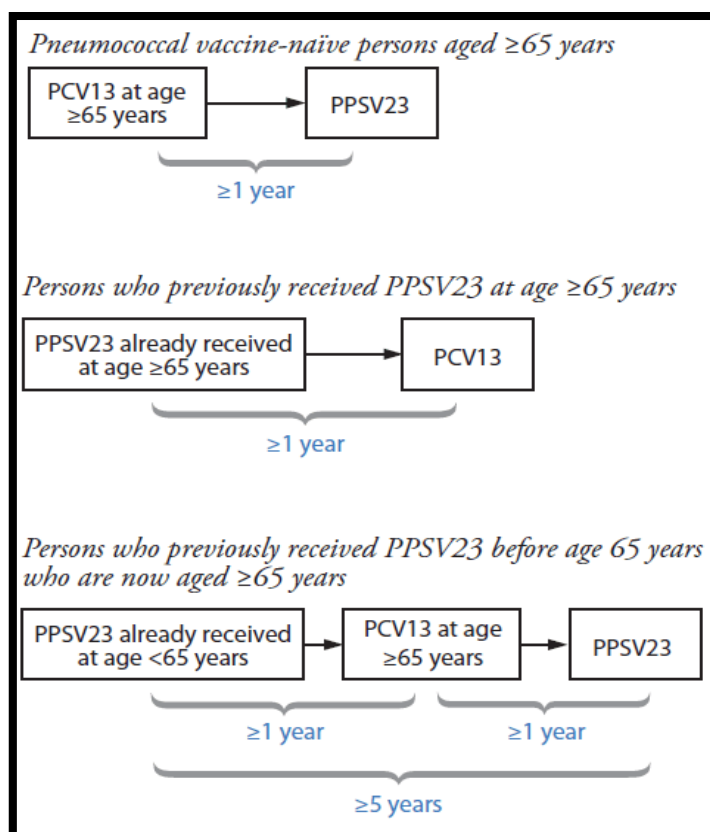


Figura 8- Intervalos recomendados para uso sequencial de PCV13 e PPSV23 para adultos imunocompetentes  $\geq 65$  anos - ACIP, Estados Unidos [Retirado de (Miwako et al., 2015)]

Esta abordagem de vacinação em 2 passos visa maximizar a eficácia da vacinação pneumocócica em termos de imunogenicidade, desenvolvendo a função de células T de memória adquirida por PCV13 inicial, e cobertura de serotipos mais ampla por vacinação subsequente com PPSV23 (Namkoong et al., 2016).

A recomendação para o uso de rotina da PCV13 nesta população será revista em 2018, depois de se avaliar a sua implementação e impacto e monitorizar as tendências de PAC e DIP (Tromp, Campbell, & Vazquez, 2015) (Miwako et al., 2015).

Embora a próxima revisão desta recomendação esteja estimada para 2018, o ACIP monitorizará continuamente informações sobre as vacinas pneumocócicas e alterará as recomendações conforme necessário (Tromp et al., 2015).

Para adultos com idade  $\geq 65$  anos com condições imunocomprometidas, asplenia funcional ou anatómica, vazamento de líquido cefalorraquidiano ou implantes cocleares,



o intervalo recomendado entre PCV13 seguido de PPSV23 é  $\geq 8$  semanas (Miwako et al., 2015).

### 2.5.2.2 Recomendações em Portugal

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia emitiram, recentemente, recomendações para a vacinação contra infeções por *S. pneumoniae* em indivíduos com risco acrescido para DIP. Ambas as entidades recomendam o uso da PPSV23 e da PCV13 para prevenir a doença pneumocócica (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

Na norma 011/2015, da DGS constam os grupos com risco acrescido de contrair DIP, em idade adulta ( $\geq 18$  anos), para os quais a vacinação contra infeções por *S. pneumoniae* é recomendada (Tabela 7 em anexo) (George, 2015).

De entre os adultos a quem se recomendam as vacinas pneumocócicas, a vacinação com a vacina PCV13 é gratuita para os grupos cuja condição e situação clínica estão identificadas na Tabela 2 (George, 2015).

Tabela 2. Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta ( $\geq 18$  anos) para os quais a vacinação com PCV13 é recomendada e gratuita [Retirado de (George, 2015)]

A – Imunocompetentes	
Condição	Situações abrangidas
Fistulas de líquido cefalorraquidiano	
Implantes cocleares (candidatos e portadores)	
B – Imunocomprometidos	
Asplenia ou disfunção esplénica	Asplenia congénita ou adquirida
Imunodeficiência primária <sup>(a)</sup>	Doença de células falciformes
Infeção por VIH	Com valores de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> <500 células/mm <sup>3</sup>
Recetor de transplante	Células precursoras hematopoiéticas
	Órgãos sólidos
Doença neoplásica ativa	Leucemias
	Linfomas
	Mieloma múltiplo
Síndrome nefrótica	

Os indivíduos que têm direito à vacinação gratuita são vacinados apenas com apresentação de declaração médica, referindo a sua inclusão num grupo de risco, segundo as recomendações apresentadas nesta norma.

São apresentadas, de seguida, as recomendações de vacinação antipneumocócica para a população adulta, em concordância com a norma 011/2015 da DGS, atualizada a 6/11/2015 (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.) (Costa et al., 2016).

- Em **adultos não previamente vacinados com PPSV23 ou PCV13** é recomendado o esquema de vacinação (Figura 9):

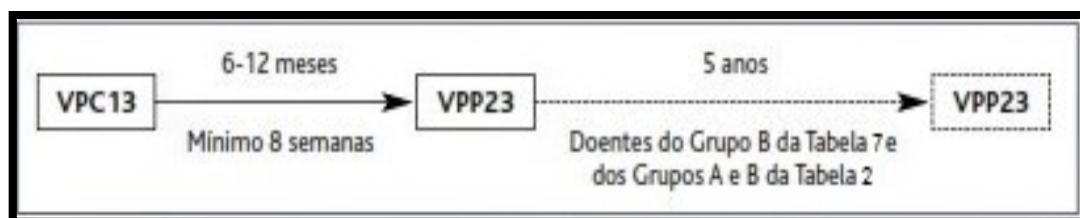


Figura 9- Esquema de vacinação antipneumocócica em adultos de alto risco não previamente vacinados [Adaptado de (Costa et al., 2016)]

- Em **adultos previamente vacinados com 1 ou 2 doses de PPSV23**, o esquema de vacinação recomendado é apresentado na Figura 10:

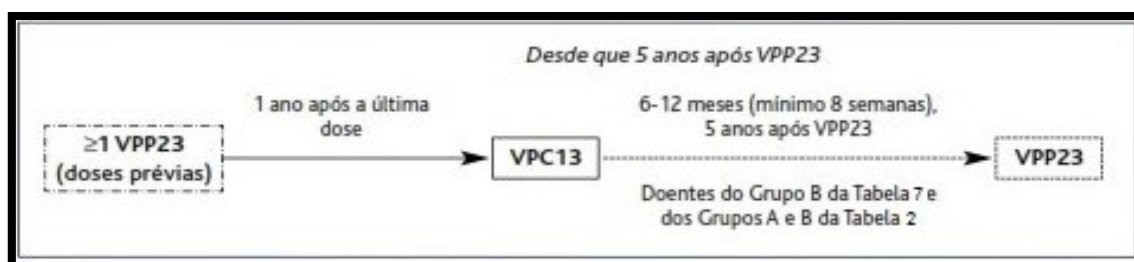


Figura 10- Esquema de vacinação antipneumocócica em adultos de alto risco previamente vacinados [Adaptado de (Costa et al., 2016)]

Nesta Norma, a vacinação dos grupos de risco acrescido que estão incluídos, assenta num plano que pretende englobar o aumento do espectro da cobertura de serotipos, devido à vacinação complementar com PCV13. Este esquema de vacinação tem como finalidade a diminuição da morbilidade, incidência e mortalidade por DIP, de forma a prevenir as complicações da doença, bem como o seu impacto social. (George, 2015).

O Grupo de Doenças Respiratórias (GRESR) da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, em concordância com outras recomendações internacionais entre as quais as do ACIP, é da opinião que a vacinação antipneumocócica deveria ser recomendada a toda a população imunocompetente com  $\geq 65$  anos, da seguinte forma (Figura 11) (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.) (Costa et al., 2016) (George, 2015):

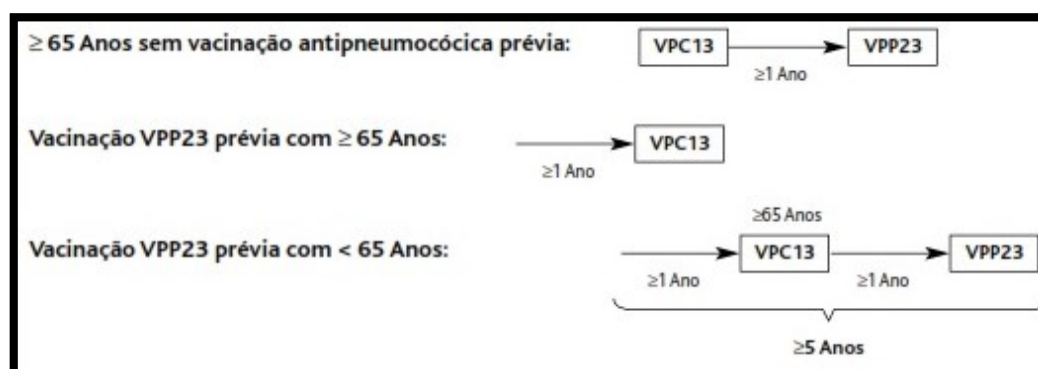


Figura 11- Esquema de vacinação antipneumocócica recomendado para a população com  $\geq 65$  anos de idade [Retirado de (Costa et al., 2016)]

Os indivíduos imunocompetentes com  $\geq 65$  anos de idade sem vacinação antipneumocócica prévia com PPSV23 ou PCV13, são vacinados primeiro com a PCV13, e após pelo menos um ano, com a PPSV23. A população adulta com  $\geq 65$  anos que já se vacinou com a PPSV23 deve fazer a PCV13, desde que tenha passado pelo menos um ano após a última vacinação com PPSV23. Os indivíduos que já se vacinaram com PPSV23 antes dos 65 anos de idade devem realizar a PCV13 após essa idade, desde que tenha passado pelo menos um ano após a vacinação com PPSV23. Passado pelo menos um ano devem ser revacinados com PPSV23, desde que tenham passado  $\geq 5$  anos desde a última dose de PPSV23 (George, 2015) (Costa et al., 2016).

## **2.6 Resultados da vacinação antipneumocócica em idosos**

Ao longo dos anos, inúmeras meta-análises têm sido elaboradas acerca da vacinação antipneumocócica.

Tratando-se a pneumonia de uma manifestação comum da doença pneumocócica e uma causa de mortalidade mais frequente que a doença invasiva nos idosos, a eficácia da vacinação contra a doença não invasiva é um ponto-chave e uma preocupação importante na comparação custo-efetividade entre diversas estratégias vacinais (Reis, 2015).

É importante referir que as meta-análises acerca da efetividade da vacinação pneumocócica são complicadas pela heterogeneidade da população em estudo, assim como pelos parâmetros usados na sua avaliação, que são muito variados (como pneumonia por todas as causas, pneumonia pneumocócica (PP), hospitalização devida a pneumonia) (Del Giudice, Weinberger, & Grubeck-Loebenstein, 2015).

### **2.6.1 PPSV23**

De acordo com a maioria das meta-análises realizadas até hoje sobre a PPSV23, esta parece ser eficaz na prevenção da DIP (Reis, 2015).

A revisão Cochrane de Moberley et al., publicada em 2013, mostrou forte evidência de que a PPSV23 é efetiva na prevenção de DIP. Esta meta-análise incluiu 11 ensaios controlados aleatórios, concluindo que a PPSV23 foi efetiva contra DIP (odds ratio [OR] 0,26, intervalo de confiança de 95% [CI] 0,14-0,45, estatística  $I^2 = 0\%$ ) sem heterogeneidade estatística (Moberley et al., 2013).

Relativamente ao efeito de PPSV23 na PAC, a revisão Cochrane não forneceu provas suficientemente convincentes para apoiar a utilização rotineira de PPSV23 para a prevenção de pneumonia ou mortalidade por todas as causas. Apesar de a eficácia contra a pneumonia por todas as causas ter sido demonstrada em países de baixo rendimento (OR 0,54, IC 95% 0,43-0,67, estatística  $I^2 = 19\%$ ), a mesma não foi demonstrada na população geral (OR 0,71, IC 95% 0,45- 1.12, estatística  $I^2 = 93\%$ ) ou

adultos com doença crónica (OR 0,93, IC 95% 0,73-1,19, estatística  $I^2 = 10\%$ ) em países de elevado rendimento. Além disso, PPSV23 não foi associada a reduções substanciais na mortalidade por todas as causas (OR 0,90, IC 95% 0,74-1,09, modelo de efeitos aleatórios, estatística  $I^2 = 69\%$ ). Houve heterogeneidade óbvia nesses ensaios clínicos randomizados, conforme indicado pelos altos valores estatísticos  $I^2$  (Moberley et al., 2013).

A revisão de Gerhard Falkenhorst et al. apresenta a meta-análise mais atualizada. Esta incluiu três análises sistemáticas e meta-análises de eficácia de PPSV23 publicadas no início de 2016 juntamente com a revisão Cochrane de 2013 (Tabela 8 em anexo). Ao todo, foram incluídos 4 ensaios clínicos (3 *randomized controlled trials* (RCTs) e um teste pseudo-randomizado) e 13 estudos observacionais. Destes, 7 estudos foram derivados da revisão Cochrane e mais 10 estudos foram identificados com a pesquisa de literatura atualizada em bancos de dados eletrónicos (Falkenhorst et al., 2017).

Este estudo não só ajudou a resolver as discrepâncias entre as meta-análises anteriormente publicadas, como também evidenciou a importância de uma avaliação meticulosa do risco de parcialidade dos estudos publicados (Falkenhorst et al., 2017). Foi concluído que PPSV23 é efetiva contra DIP e PP (causada por qualquer serotipo de pneumococo) em idosos, sendo os valores da eficácia da vacina - derivados da meta-análise de RCTs com baixo risco de viés - 73% contra DIP e 64% contra PP (25% ao incluir estudos com alto risco de viés) (Falkenhorst et al., 2017).

Relativamente à eficácia contra DIP, os resultados estão de acordo com meta-análises anteriores. Em relação à PP, o valor combinado desta meta-análise de ensaios clínicos com baixo risco de viés foi semelhante ao relatado por Moberley et al. Pelo contrário, as últimas meta-análises não encontraram valor significativamente estatístico contra a PP (Falkenhorst et al., 2017).

Embora não haja evidência forte sobre a prevenção da PAC induzida por PPSV23, a eficácia da PPSV23 para prevenção de DIP em adultos é amplamente aceite (Principi & Esposito, 2017) (Rhee, 2017).

Concluindo, parece que a PPSV23 fornece uma proteção incompleta, sendo então necessário o desenvolvimento de estratégias de vacinação antipneumocócicas mais eficazes (Reis, 2015).

#### **2.6.1.1 Hiporresponsividade**

Os programas de imunização com PPSV23 são recomendados para a população adulta em muitos países (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

É verdade que PPSV23 tem uma cobertura mais ampla do que a PCV13; contudo, o serotipo 6A é coberto apenas pela PCV13 (Namkoong et al., 2016).

No entanto, como já referido anteriormente, PPSV23 tem baixa imunogenicidade devido à sua falta de conjugação proteica que não resulta na ativação das células T e, portanto, não resulta em memória imunológica a longo prazo (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

A maioria dos estudos mostrou que a eficácia da PPSV23 na prevenção da DIP em adultos é de cerca de 50-70% mas que a eficácia da imunização vai diminuindo com o tempo (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

Há evidências de que o efeito protetor da PPSV23 diminui aproximadamente 5 anos após a vacinação. Ao mesmo tempo, assiste-se a um aumento da incidência de doença pneumocócica entre os idosos, o que exige a revacinação com PPSV23 (Namkoong et al., 2016).

Tendo em conta as limitações imunológicas acima mencionadas, a imunização com esta vacina deve ser repetida a cada 5 anos, sendo por isso recomendada em muitos países. No entanto, a administração repetida de PPSV23 tem sido associada a hiporresponsividade. Este fenómeno caracteriza-se pela incapacidade do sujeito “revacinado” produzir uma resposta de anticorpos com, pelo menos, a mesma magnitude que a resposta primária e é atribuída à tolerância imunológica induzida pelos antígenos polissacáridos. As magnitudes da hiporresponsividade parecem diferir entre os diferentes serotipos pneumocócicos e estão relacionadas com o número de doses e com os intervalos entre as administrações das vacinas. Sabe-se que, particularmente em

indivíduos com níveis elevados de anticorpos circulantes, mais de duas doses e intervalos reduzidos entre as vacinas, estão associados a um maior risco de redução da produção de anticorpos. Por estas razões, não são recomendadas 2 doses de PPSV23 com menos de 5 anos de diferença entre elas (Principi & Esposito, 2017).

Relativamente a mais dados sobre hiporresponsividade de PPSV23, Hammitt et al. estudaram a imunogenicidade de PPSV23 em adultos com 55 a 74 anos que receberam até 4 doses de PPSV23. Os níveis de IgG e o índice de opsonização (IO) foram medidos 30 dias após a vacinação e não foi observada hiporresponsividade com a vacinação repetida. Além disso, Musher et al. também concluíram no seu estudo que as concentrações de IgG ainda excediam os níveis nativos 10 anos após a revacinação e que a segunda e a terceira doses eram potentemente imunogénicas (Namkoong et al., 2016).

Portanto, são necessários mais estudos de modo a ter-se mais dados de imunogenicidade a longo prazo para aqueles que recebem a revacinação com PPSV23 (Namkoong et al., 2016).

### **2.6.2 PCV13**

A PCV13 foi aprovada pela Food and Drug Administration no final de 2011 para utilização em adultos com idade  $\geq 50$  anos. (Black et al., 2014)

Com a finalidade de avaliar a eficácia clínica da PCV13 nos idosos, decorreu na Holanda um estudo randomizado e controlado, com aproximadamente 85 000 indivíduos  $\geq 65$  anos que nunca tinham recebido a PPSV23, designado como CAPiTA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trials on Adults*) (Reis, 2015).

Os participantes foram seguidos por uma média de aproximadamente 4 anos. Foi utilizado um ensaio de deteção de antígenos urinários específicos de serotipo para identificar os episódios de PAC. A segurança foi avaliada e a PCV13 também foi considerada segura na população estudada (Principi & Esposito, 2017).

Os resultados deste estudo demonstraram uma eficácia de 45% contra PP e de 75% contra DIP (Reis, 2015).

O CAPIITA atingiu o principal objetivo, assim como os secundários – demonstrar a eficácia contra um primeiro episódio de PAC não bacteriêmica/não invasiva e DIP causada por serotipos incluídos na vacina (R. Isturiz & Webber, 2015).

A partir deste estudo, o ACIP do CDC dos EUA publicou uma recomendação que todos os adultos  $\geq 65$  anos de idade devem receber inicialmente PCV13 seguida subsequentemente de PPSV23. Esta abordagem de vacinação em 2 passos visa maximizar a eficácia da vacinação pneumocócica em termos de imunogenicidade desenvolvendo a função de células T de memória adquirida por PCV13 inicial, e cobertura de serotipos mais ampla por PPSV23 subsequente. (Namkoong et al., 2016).

No entanto, de acordo com vários especialistas, a inclusão da vacinação com PCV13 para os adultos continua discutível. O estudo CAPIITA foi criticado porque foi financiado pelo próprio fabricante da PCV13 e foi conduzido dentro de um país com uma população com pouca variação na raça. Além disso, não esclarece se PCV13 sozinha pode ser tão eficaz quanto a administração sequencial de PCV13 e PPSV23 ou se a administração de PCV13 após PPSV23 realmente aumenta a eficácia da vacina polissacárida (Principi & Esposito, 2017).

#### ***2.6.2.1 Imunidade de grupo (proteção indireta)***

A introdução de vacinas pneumocócicas conjugadas em todo o mundo representou um grande avanço, uma vez que resultou na diminuição da incidência de doença pneumocócica (Musher, 2017)(Tsaban & Ben-shimol, 2017).

Como a PCV atua no estado de portador nasofaríngeo, consegue suprimir o transporte nasal dos serotipos de *S. pneumoniae* da vacina. Assim, o uso generalizado de PCV diminui a propagação de pneumococos de crianças pequenas, o reservatório habitual pneumocócico, levando à prevenção de transmissão para outras populações não vacinadas, como crianças mais velhas, não vacinadas e adultos. A este fenómeno dá-se o nome de imunidade de grupo (proteção indireta) (Musher, 2017).

Após a introdução da PCV7 no programa de imunização dos EUA, foi observada uma redução substancial da incidência de DIP pelos 7 serotipos incluídos na vacina, não só



na população pediátrica alvo, mas também na população não imunizada com esta vacina (Figura 12) (Marquesa, Maia, & Veloso, 2016).

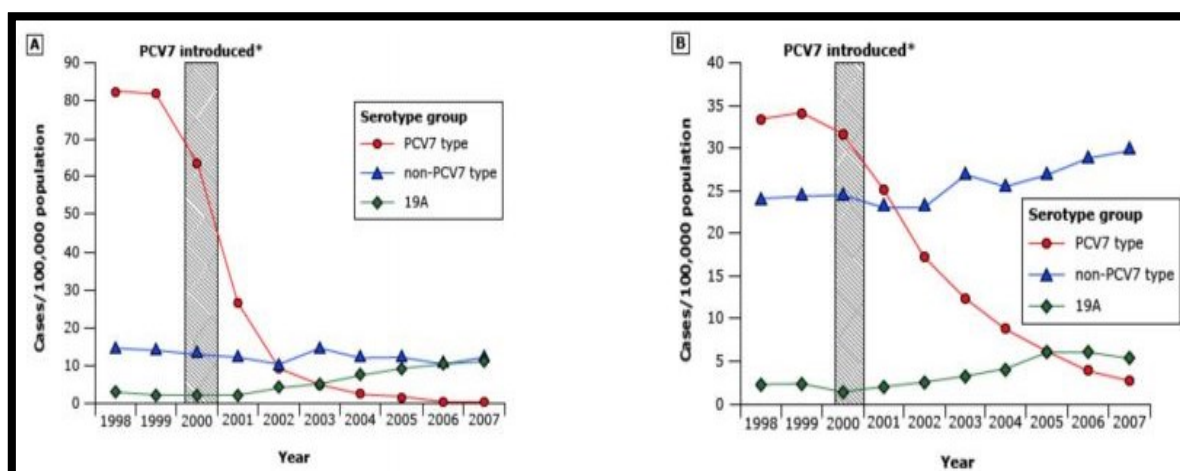


Figura 12- Alterações na incidência de DIP por serotipo em crianças com idade <5 anos (A) e adultos com idade igual ou > 65 anos (B), nos EUA após a introdução da PCV no calendário vacinal pediátrico em 2000 [Retirado de (Batista, Luís, & Froes, 2016)]

Uma diminuição acentuada na incidência de DIP foi igualmente observada na Europa após a introdução da PCV7, principalmente nos países que implementaram esta vacina nos programas de imunização de rotina (Marquesa et al., 2016).

Com a utilização generalizada da PCV7, as infeções por serotipos incluídos na vacina foram eliminadas quase completamente, e o mesmo tipo de declínio na infeção de adultos devido a serotipos contidos em PCV13 começou a ser aparente (Musher, 2017) (Principi & Esposito, 2017).

Nunca houve motivo para duvidar que a PCV13 tivesse o mesmo efeito de proteção indireta que o relatado com a PCV7. Dagan et al. documentaram a diminuição da colonização por tipos de vacinas entre as crianças que receberam PCV13 tal como tinha sido feito após a vacinação com PCV7. Moore et al. mostraram que, entre 2010 e 2013, houve declínio de 58-72% na DIP devido aos serotipos especificamente contidos na PCV13, mas não na PCV7. Além disso, o estudo CAPiTA observou um declínio de 38% na pneumonia em adultos, devido a serotipos contidos na PCV13, quando comparando os primeiros anos com os últimos anos do estudo.

Estudos realizados nos EUA mostram que o efeito indireto sobre a doença pneumocócica em adultos atrasa o efeito da colonização de crianças por vários anos (Musher & Rodriguez-barradas, 2016).

Numa revisão sistemática da literatura bastante atual de Gal Tsaban et al., a imunidade de grupo foi observada na maioria dos estudos nela incluídos. Esta proteção indireta na população mais velha parece depender das taxas de cobertura de PCV e do tempo decorrente da implementação nacional de PCV; ou seja, a magnitude da proteção indireta observada nos estudos variou consideravelmente, com reduções mais profundas das taxas de PAC e DIP na população com taxas mais elevadas de DIP e PAC, principalmente em populações com mais de 65 anos e com maiores taxas de cobertura de PCV. Além disso, quanto mais tempo decorrer entre o estudo e a introdução da PCV, mais pronunciado será o efeito da proteção indireta da vacinação. Outros fatores, além da absorção da vacina e duração do Programa de imunização, podem afetar a imunidade de grupo, como o caso de indivíduos com condições subjacentes, que podem ser infectados por serotipos com baixo potencial de doença (geralmente, serotipos não-vacinais), podendo a prevalência elevada desses pacientes levar à redução do impacto da vacina (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

Não obstante, como já referido anteriormente, a introdução de PCV em todo o mundo resultou na redução da carga de doença pneumocócica na população adulta não imunizada, em termos de DIP e pneumonia. Este é um ponto crucial para os responsáveis pelas políticas de saúde, uma vez que a carga de DIP e PAC em adultos é maior do que em crianças, em termos de morbidade, mortalidade e custos de hospitalização (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

## **2.7 Imunossenescência de vacinas pneumocócicas**

O envelhecimento da população torna cada vez mais importante a prevenção da doença pneumocócica. Assim, é necessária uma estratégia ótima para a vacinação pneumocócica considerando a imunogenicidade máxima, pelo que é fundamental compreender os efeitos do envelhecimento sobre as funções imunológicas (Namkoong et al., 2016).

O envelhecimento é acompanhado pelo declínio da função imunitária. A isto dá-se o nome de imunossenescência. Este fenómeno aumenta o risco e a gravidade das infeções e afeta a capacidade dos idosos de responder de forma ótima às vacinas (Yoshikawa & Norman, 2017).

O envelhecimento afeta os componentes inatos (naturais) e adaptativos (adquiridos) do sistema imunitário, prejudicando consequentemente a interface entre estes dois componentes (Yoshikawa & Norman, 2017).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patogénicos, conseguindo produzir uma resposta imediata e inespecífica a agentes externos. Além disso, possui a capacidade de estimular a resposta imunitária adquirida, nomeadamente células T e B, através da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Assim, é fundamental para a elaboração de respostas imunitárias, e consequentemente para a proteção do organismo contra infeções (Gonçalves, 2015).

Em relação à imunidade inata, os efeitos da imunossenescência são mais evidentes a nível das suas células efectoras, entre as quais se destacam os neutrófilos e macrófagos que vão perdendo a sua capacidade fagocítica. O efeito também se manifesta ao nível das células *natural killer* cuja atividade está diminuída, apesar do seu número, aparentemente, se manter inalterável; por último, as células dendríticas que, como principais células apresentadoras de antígenos do organismo, veem esta sua função igualmente reduzida (Torres et al., 2011).

Estas alterações originam a redução da eficácia da defesa imediata contra agentes patogénicos e o decréscimo da capacidade de iniciação dos mecanismos da imunidade adaptativa, assim como levam a um aumento da ocorrência de reações inflamatórias (Gonçalves, 2015).

A imunidade adquirida, constituída por linfócitos B e T, tem como principais características a produção de anticorpos com elevada especificidade para um determinado antígeno, o desenvolvimento de memória imunológica de longa duração e a tolerância aos componentes do *self* (próprio organismo) (Torres et al., 2011).

O envelhecimento acarreta consigo a atrofia do córtex tímico e da medula, onde as células T são geradas, acabando por afetar negativamente a imunidade das células T.

Em particular, a diminuição, dependente da idade, do número de células T naïve faz com que as pessoas idosas sejam mais vulneráveis a agentes patogênicos desconhecidos. Ao mesmo tempo, existe uma expansão de células senescentes, células que não possuem capacidade proliferativa (Peres, Nardi, & Chies, 2003).

Além do efeito ao nível das células T, na senescência também se verificam modificações na resposta humoral, que podem ser causadas pela redução da produção de células B naïve e surgimento de defeitos intrínsecos nas células B. Isto leva a uma menor resposta a novos antígenos e à diminuição da efetividade da vacinação nos idosos (Gonçalves, 2015).

Assim, o envelhecimento resulta em insuficiência de imunogenicidade em resposta à vacinação, levando a uma maior suscetibilidade às infecções pneumocócicas (Gonçalves, 2015).

## **2.8 Avaliação da eficácia da vacina**

Apesar de a mortalidade relacionada com a PP ou um evento de PP serem resultados desejáveis de serem avaliados em ensaios clínicos, é necessário um grande tamanho de amostra, como no estudo CAPiTA para avaliar estes mesmos parâmetros. Além disso, reunir um grande tamanho de amostra acaba por não ser viável em termos de custos e esforços (Bonten et al., 2015).

Assim, os marcadores de substituição são considerados parâmetros mais realistas, embora o *timing* da medição do nível de anticorpos após a vacinação gere controvérsia. Os marcadores de substituição que são frequentemente usados em ensaios clínicos de vacinas pneumocócicas para avaliar a eficácia das mesmas são: os anticorpos IgG e o índice de opsonização (IO). Este último reflete a capacidade funcional de IgG para opsonizar o agente *S. pneumoniae*, sendo considerado um indicador mais apropriado para avaliar a efetividade da vacina, em vez de medidas quantitativas de IgG (Namkoong et al., 2016).

## 2.9 Estratégia de vacinação para idosos

Contrariamente à PPSV23, como já mencionado anteriormente, a PCV trata-se de uma vacina baseada em proteínas que estimula a resposta imunitária dependente de células T, desenvolvendo a memória imunológica de longo prazo. A PCV7 mostrou ter uma eficácia semelhante à PPSV23 entre a população adulta. Da mesma forma, a PCV13 demonstrou ser segura e imunogénica entre adultos, também quando comparada com a PPSV23. Contudo, dados acerca da eficácia clínica da intervenção de PCV em adultos, especialmente de PCV13, são escassos e precisam ainda de ser avaliados prospectivamente. Quando estudada em adultos > 65 anos, a PCV13 foi efetiva na prevenção de PAC causada por serotipos incluídos na vacina, bacteriémica e não bacteriémica e DIP causada por serotipos da vacina, mas não na prevenção de pneumonia por todas as causas (Tsaban & Ben-shimol, 2017).

Praticamente, não existem provas convincentes de que PPSV23 possa proteger os adultos da PAC. Deste modo, foi sugerida a utilização sucessiva de PPSV23 e PCV13 para fornecer proteção definitiva de adultos contra PAC. (Principi & Esposito, 2017).

O raciocínio para a associação e a sequência baseou-se em estudos de imunogenicidade. Apesar de não estarem disponíveis muitos estudos clínicos que avaliem a eficácia das duas vacinas em série, os que existem já demonstraram que a vacinação com PCV13 seguida de PPSV23 é vantajosa do ponto de vista imunológico (Principi & Esposito, 2017).

Concretamente, a imunização inicial por PCV13 estimula uma resposta dependente de células T e a subsequente vacinação PPSV23 resulta num efeito de reforço mesmo que esta não provoque a ativação das células T. Por outro lado, uma vez que a imunização inicial por PPSV23 não desencadeia uma resposta dependente das células T, seria de esperar que um efeito de reforço da vacinação com PCV13 subsequente fosse mais fraco (Namkoong et al., 2016).

O tempo de intervalo entre PCV13 e PPSV23 não está definitivamente estabelecido; no entanto, alguns dados parecem indicar que um intervalo maior pode ser necessário para otimizar a resposta imunitária à segunda imunização após uma dose inicial de PCV. (Principi & Esposito, 2017).

Quanto à eficácia imunológica, a vacinação com PCV13 isolada ou a vacinação com PCV13 seguida de PPSV23 provoca imunogenicidade mais potente do que PPSV23 isolada. (Namkoong et al., 2016).

Além desta teoria imunológica, a estratégia de vacinação precisa considerar os sistemas nacionais de saúde, a relação custo-efetividade e a epidemiologia do serotipo (Namkoong et al., 2016).

## **2.10 Pré-requisito para a tomada de decisão da política de vacinação pneumocócica – relação custo-efetividade**

Em Portugal, as doenças respiratórias, excluindo o cancro do pulmão, constituem, a seguir às doenças cardiovasculares e do sistema nervoso, a terceira causa mais importante de custos diretos relacionados com os internamentos hospitalares, sendo 70,7% desses custos atribuídos a doentes com 65 ou mais anos. Em 2014, estas doenças corresponderam a um encargo de 213 milhões de euros, tendo um internamento por doença respiratória o custo médio de 1892 € (Figura 13) (Bárbara et al., 2014) (Bárbara et al., 2015).

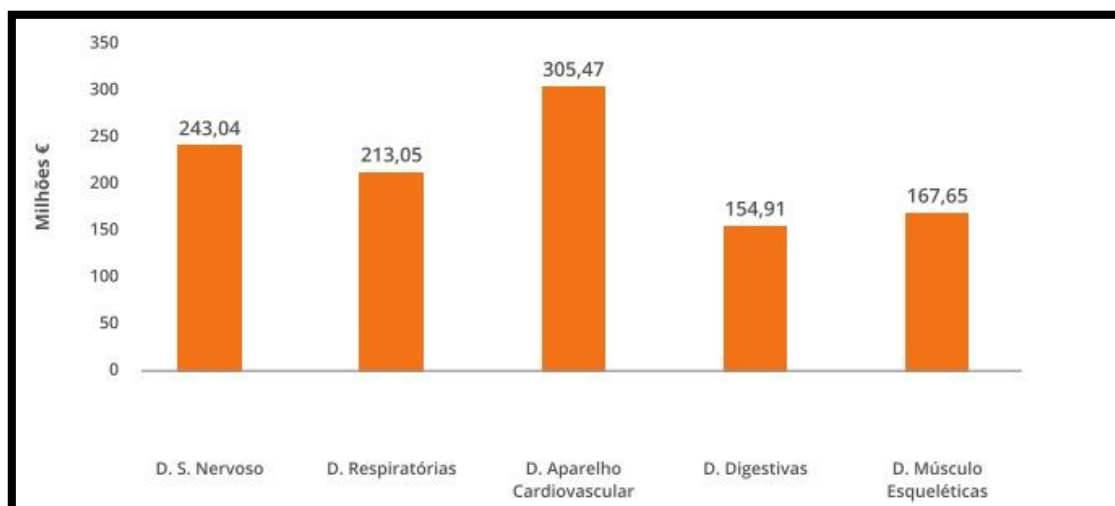


Figura 13- Distribuição dos custos associados aos internamentos hospitalares (milhões de euros), por grandes categorias de diagnóstico, Portugal Continental (2014) [Retirado de (Bárbara et al., 2015)]

De modo geral, as vacinas constituem uma das intervenções de saúde mais rentáveis por definição, uma vez que oferecem uma forma relativamente rentável de prevenir uma morbilidade substancial (Garattini, Padula, Rangel, & Costa, 2016).

Como já mencionado anteriormente, uma observação importante sobre o impacto da PCV13 em adultos decorre da imunidade de grupo. Alguns dados sugerem que, se os efeitos indiretos de PCV13 administrados a crianças continuarem a reduzir o peso da doença pneumocócica entre os adultos, é provável que o benefício da vacinação de adultos com PCV13 seja substancialmente reduzido. O uso generalizado da PCV7 eliminou quase totalmente as infecções por serotipos incluídos na vacina e há uma grande probabilidade que a mesma redução possa ocorrer após alguns anos com o uso da PCV13. Isto explica porque o ACIP, nas suas recomendações para o uso de PCV13 e PPSV23, evidencia que essas recomendações são provisórias e devem ser reavaliadas em 2018. Ao mesmo tempo, é extremamente importante que o impacto da PCV13 e PPSV23 sobre a incidência da PAC em populações adultas seja monitorizado com precisão, devendo ser realizados estudos adequadamente planejados para medir a importância real da introdução da PCV13 (Garattini et al., 2016) (Principi & Esposito, 2017).

É essencial uma discussão sobre a relação custo-efetividade das vacinas pneumocócicas, especialmente para tomar decisões em relação à sua introdução. A decisão económica das autoridades de saúde desempenha um papel essencial na priorização das estratégias futuras de vacinação. Relativamente às vacinas pneumocócicas, alguns estudos já realizados favorecem a relação custo-efetividade da PCV13. Contudo, os estudos de custo-efetividade que comparam diretamente PPSV23 e PCV13 nos idosos ainda são limitados. Geralmente, os resultados dos estudos de custo-efetividade dependem de vários fatores, como a estimativa da eficácia da vacina, a epidemiologia do serotipo, a proporção de pessoas que são vacinadas, a estimativa da alteração na distribuição do serotipo, a probabilidade de infecção “baseline” e as despesas médicas específicas da região. (Namkoong et al., 2016).

Ao tomar decisões em relação à política de vacinação, deve-se fazer o cálculo da rentabilidade ideal para cada região e ter como base estudos anteriores. Porém, muitas regiões e países não possuem dados epidemiológicos precisos, que são necessários para estudos de vacinas sobre efetividade e custo-efetividade. Assim, muitas vezes, esta escassez de dados epidemiológicos tem sido um obstáculo para a introdução da vacina. Ao mesmo tempo, orçamentos apertados para a imunização prejudicaram a implementação de vacinas, especialmente em países de baixo e médio rendimento. Para

ultrapassar estes problemas, um futuro programa colaborativo internacional desempenhará um papel importante numa nova forma de tomar decisões (Namkoong et al., 2016).

## **2.11 Melhorar as taxas de vacinação entre adultos**

### **2.11.1 Barreiras**

Embora a vacinação seja uma forma eficaz para a prevenção da doença pneumocócica, a taxa de cobertura vacinal entre adultos é baixa. (Schultz, 2015)

Atualmente, somente 10% dos adultos com idade superior a 50 anos na Europa estão vacinados contra doença pneumocócica (Ipsos Healthcare, 2016).

Segundo o CDC, as taxas de imunização entre os adultos estão consideravelmente abaixo dos níveis ótimos. Os resultados do Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR) de 2014 sobre dados de vacinação, incluindo vacinas pneumocócicas, apresentaram níveis baixos de melhoria no uso de várias vacinas. Entre os adultos de alto risco de 19 a 64 anos, a taxa de vacinação pneumocócica foi de 20,3 % e para adultos de 65 anos ou mais, a taxa foi de 61,3%. Estes valores estão substancialmente abaixo dos objetivos de Healthy People 2020 para estas faixas etárias (Tabela 3) (Schultz, 2015) (Williams et al., 2016).



Tabela 3. Taxas de vacinação contra o pneumococo por grupo etário [Adaptado de (Williams, et al., 2016) (Schultz, 2015)]

<b>Grupo etário, anos</b>	<b>Objetivo 2020 para pessoas saudáveis</b>	<b>Taxas reais de imunização (2014)</b>
<b>19-64</b>	60%	20,3%
<b>≥65</b>	90%	61,3%

O fosso entre os valores reais de imunização e os valores “objetivo” é o resultado de várias barreiras, como as apresentadas seguidamente:

- **Sistema de saúde** – Pouco acompanhamento e personalização dos cuidados de saúde primários, incluindo, por exemplo, a falta de visitas regulares aos idosos; o baixo financiamento de vacinas; a prestação de cuidados por profissionais que não consideram a imunização sua responsabilidade e o armazenamento inadequado de vacinas (Lau, Hu, & Majumdar, 2012). Especificando:
  - Sistema privado, onde pode haver pouca prioridade para as vacinas em comparação com outras necessidades médicas e falta de indagação sobre o estado de vacinação de um paciente (Schultz, 2015);
  - Hospitais, onde pode haver falta de documentação e comunicação adequadas entre os prestadores de cuidados de saúde (Schultz, 2015);
  - Clínicas de saúde pública, onde pode haver falta de compromisso com a vacinação, falta de informações sobre as vacinas nos idiomas que os pacientes podem compreender e nível de escrita apropriado (Lau et al., 2012);

- Instituições de cuidados prolongados, onde pode haver falta de uma abordagem sistemática da vacinação e de monitorização (Lau et al., 2012).
- **Prestadores de cuidados de saúde** - Falta de conhecimento acerca das recomendações atuais; a pouca recomendação de vacinas aos pacientes que necessitam das mesmas; a não avaliação do estado de imunização do paciente; a falta de comunicação entre os membros da equipa sobre as necessidades de vacinação dos pacientes e a falta de feedback sobre o desempenho nesta área (Schultz, 2015).
- **Pacientes** - Falta de informação acerca da importância da vacinação na prevenção de doenças em adultos e, a existência de mitos comuns relacionados com as vacinas (Schultz, 2015).

Por todas estas razões, muitos adultos permanecem não vacinados. Assim, alterações da prática clínica e uma melhoria nas práticas dos prestadores de cuidados de saúde são componentes essenciais para o aumento das taxas de vacinação.

Um estudo recente denominado PneuVUE® (Adult Pneumonia Vaccine Understanding in Europe) - compreensão sobre a vacina contra a pneumonia em adultos na Europa, foi um dos maiores inquéritos acerca do conhecimento sobre a pneumonia realizados na Europa. Cerca de 9 000 adultos com idade igual ou superior a 50 anos foram objeto de estudo em nove países, com o objetivo de examinar o conhecimento dos adultos sobre pneumonia, e as atitudes face a medidas de prevenção, incluindo a vacinação.

O inquérito destacou que, apesar de a pneumonia ser a principal causa de morte por doença respiratória em Portugal, quase metade dos portugueses inquiridos (44%) não sabiam que a mesma pode ser prevenida (Ipsos Healthcare, 2016). O estudo concluiu que, embora os portugueses tenham noção de que a pneumonia é uma doença grave, na prática não vêem o risco como sendo algo que os afete diretamente. Além disso, é referido que os mais velhos são os que têm mais falta de informação. Entre os mil portugueses inquiridos, só 60% sabiam que algumas formas de pneumonia poderiam ser contagiosas, daí ser necessário ter alguns cuidados respiratórios e com a lavagem das mãos, tal como na prevenção da gripe (Ipsos Healthcare, 2016). Outra conclusão que se

pôde tirar é que, dos portugueses participantes que tinham conhecimento acerca da vacinação contra a pneumonia, só 30% destes estavam realmente vacinados, comparativamente com 42% da população total do estudo. (Ipsos Healthcare, 2016).

O estudo deixa claro que existe ainda uma considerável percentagem de pessoas com risco elevado de pneumonia que não estão vacinadas e que desconhecem que existe uma vacina. Isto acaba por ter impacto nas suas atitudes relativamente à tomada de medidas preventivas, daí as taxas de vacinação continuarem baixas (Ipsos Healthcare, 2016).

### **2.11.2 Novas estratégias**

Face aos baixos valores de cobertura de vacinação entre adultos, é necessária uma melhoria da taxa de vacinação para adultos, de modo a reduzir as consequências para a saúde das doenças evitáveis por vacina entre os adultos (Williams et al., 2016).

As práticas mais bem-sucedidas para melhorar a cobertura vacinal na população adulta envolvem mudanças organizacionais, como por exemplo, a implementação de protocolos para garantir que a avaliação da imunização seja rotineiramente realizada e as vacinas necessárias sejam administradas quando indicado (Schultz, 2015).

Algumas estratégias eficazes baseadas em evidências para melhorar o uso da vacina que podem ser aplicadas à população adulta incluem lembretes tanto para os que recomendam a vacina como para os pacientes. A recomendação e a oferta de vacinas necessárias para adultos em cuidados clínicos de rotina de adultos também podem ajudar a melhorar as taxas de vacinação e reduzir as disparidades raciais e étnicas na cobertura de vacinação. Além disso, a divulgação para promover a vacinação continua a ter um papel essencial (Williams et al., 2016).

Assegurar um acesso conveniente à vacinação também é importante para adultos. O maior acesso aos serviços de vacinação em farmácias e outros ambientes de cuidados de saúde proporciona uma oportunidade para que os pacientes recebam vacinas não administradas pelo médico e para obter vacinas fora das horas de expediente (Schultz, 2015).

Ao mesmo tempo, a manutenção de registos de vacinas e uma boa comunicação entre os prestadores de cuidados de saúde sobre o histórico de vacinação de um paciente desempenham um papel fundamental na medida em que garantem que os pacientes recebem as vacinas necessárias nos intervalos recomendados e não recebam vacinas desnecessárias (Williams et al., 2016).

#### **2.11.2.1 Profissionais de Saúde**

É necessário adotar medidas para reforçar a adesão da população à vacinação e aumentar a taxa de cobertura vacinal. Sensibilizar para a importância da vacinação, informar para combater crenças e receios infundados e melhorar a comunicação com a população são medidas que irão potenciar os efeitos benéficos da vacinação. Neste contexto, os profissionais de saúde desempenham um papel fundamental (Schultz, 2015).

O estudo PneuVUE®, mencionado anteriormente, concluiu que apesar de as pessoas terem conhecimento da pneumonia, muitas possuem uma fraca compreensão acerca da forma como preveni-la eficazmente e, de um modo geral, não estão preocupadas com a possibilidade de contrair a doença. O estudo deixa assim claro o papel fundamental que os médicos e outros profissionais de saúde têm no apoio aos adultos para que se protejam contra a pneumonia (Ipsos Healthcare, 2016).

As estratégias para melhorar as taxas de vacinação englobam o uso de sistemas de *electronic medical record* (EMRs), o envolvimento dos profissionais de saúde não médicos na avaliação do histórico de vacinação e administração de vacinas, a adoção de *standard operating procedures* (SOPs) e o aumento das recomendações por parte dos profissionais de saúde. Estas mudanças têm como finalidade aumentar a prioridade das vacinas em todas as práticas de cuidados de saúde, de forma a consciencializar e capacitar o pessoal (Schultz, 2015).

Os EMR, sistemas de informação de imunização, possuem funções que relembram os profissionais quando os pacientes devem receber a vacina e têm a capacidade de documentar os registos de vacinação dos pacientes. Um estudo de Loo et al. mostrou que o uso de sistema EMR levou a grandes melhorias no fornecimento de vacinas pneumocócicas para pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, tendo resultado no

dobro do número de pacientes vacinados após a implementação do mesmo. Este estudo também realçou a importância do uso de uma abordagem baseada em equipa na prestação de cuidados (Schultz, 2015).

O envolvimento da equipa não-médica para melhorar os níveis de imunização consistiria numa abordagem consistente e completa para alterar a prática existente, que incluiria o seguinte (Lau et al., 2012):

- Implementar imunização na triagem da enfermaria juntamente com outras métricas (por exemplo, status de tabagismo e nível de dor);
- Estar informado acerca do histórico de imunização de novos pacientes e ir acompanhando os mesmos;
- Fornecer dados educacionais em salas de espera e salas de exame;
- Incentivar os enfermeiros e os médicos a analisar o estado da imunização em cada visita;
- Certificação de que todo o pessoal clínico recomenda fortemente as imunizações agendadas.

Relativamente ao SOP, este pode ser definido como um sistema no qual o profissional de saúde avalia o estado de imunização de um paciente e administra vacinas de acordo com um protocolo aprovado sem envolvimento direto do médico. Estudos já realizados demonstraram que os SOPs aumentaram a vacinação contra a gripe e pneumonia para adultos (Schultz, 2015).

Por fim, o aumento das recomendações por parte dos profissionais de saúde é essencial. É sabido que pacientes adultos dependem das recomendações do profissional de saúde quando decidem se devem ser imunizados, especialmente para a vacina pneumocócica. Uma pesquisa com mais de 2000 adultos indicou que a falta de recomendação do médico foi uma das razões mais comuns para não receber imunizações. Num inquérito feito a pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, a recomendação do prestador de cuidados de saúde emergiu como o fator mais importante associado ao estado de imunização do paciente em relação à vacina contra a gripe e pneumococo. Mesmo entre os pacientes com uma atitude negativa em relação à vacinação, a maioria foi vacinada se o seu médico recomendou (Schultz, 2015).

Assim, cabe aos profissionais de saúde, incluindo aqueles que não administram vacinas, avaliar o estado de vacinação dos pacientes em cada encontro clínico; recomendar as vacinas necessárias para o paciente; oferecer as vacinas recomendadas ou encaminhar o paciente para quem possa administrar a vacina; e documentar as vacinas administradas (Williams et al., 2016).

Deste modo, os médicos e os profissionais de saúde aliados, como enfermeiros e farmacêuticos, têm um papel chave a desempenhar na educação e prevenção da pneumonia (Ipsos Healthcare, 2016).

Um estudo publicado em 2013 no *American Journal of Managed Care* demonstrou que a cobertura vacinal nos estados Americanos nos quais os farmacêuticos vacinam em farmácias comunitárias é substancialmente maior do que naqueles onde as farmácias não são autorizadas a vacinar. A taxa de vacinação antipneumocócica subiu 148% em pessoas de alto risco. Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2016 confirmou estes resultados, demonstrando que a vacinação feita por farmacêuticos aumenta a cobertura vacinal para uma diversidade de vacinas e populações, sendo uma importante ferramenta para o alcance das metas de vacinação da saúde pública. (Baroy, Chung, Frisch, Apgar, & Slack, 2017)

Numa revisão recente da literatura de J.E.Isenor et al. com 36 estudos incluídos, foi avaliado o papel dos farmacêuticos como educadores e/ou facilitadores e/ou administradores de vacinas. Todos os estudos incluídos encontraram um aumento na cobertura da vacina quando os farmacêuticos estavam envolvidos no processo de imunização, independentemente do papel (educador, facilitador, administrador) ou vacina administrada (por exemplo, gripe, pneumococo), quando comparado à administração de vacinas por profissionais tradicionais sem envolvimento farmacêutico (Isenor et al., 2016).

Os farmacêuticos continuam a ser um dos grupos mais respeitados e acessíveis como prestadores de cuidados de saúde, estando estrategicamente dispersos em todo o sistema de saúde, incluindo hospitais, centros de cuidados de enfermagem e farmácias comunitárias. Desta forma, os farmacêuticos são uma escolha lógica para a expansão da vacinação, através da promoção de informação e recomendações sobre vacinas

("educador"), ou a receber provedores de imunização tradicionais, como enfermeiros, na farmácia para facilitar o acesso a vacinas ("facilitador") ou a servir de "administrador". Os farmacêuticos têm assim um papel relevante e bem estabelecido relativamente à vacinação e contribuem para alcançar os objetivos de imunização da saúde pública (Isenor et al., 2016).

Apesar do papel essencial por parte dos profissionais de saúde, os idosos devem ser mais proactivos na compreensão do seu risco pessoal de pneumonia e dos passos que podem ser dados para a sua proteção (Ipsos Healthcare, 2016).

O envelhecimento pode ser acompanhado por uma variedade de desafios na saúde; no entanto, independentemente da idade, todas as pessoas podem agir para manter o seu bom estado de saúde e diminuir o risco de doença e incapacidade. Os filhos adultos desempenham, muitas vezes, um papel central no apoio aos seus pais em diversas questões relacionadas com a saúde, incluindo a garantia de uma vacinação e rastreios de saúde atempados e adequados (Ipsos Healthcare, 2016).

No fundo, é desejável uma abordagem intergeracional à educação sobre a pneumonia, envolvendo idosos e seus familiares, bem como médicos e outros profissionais de saúde aliados, como enfermeiros e farmacêuticos (Ipsos Healthcare, 2016).

#### **2.11.2.2 Novas vacinas**

Todas as vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis têm limitações (Pichichero, Khan, & Xu, 2016).

Em suma, a principal vantagem da PCV13 prende-se com o facto de ser, possivelmente, mais eficaz contra a pneumonia e induzir memória imunológica. No entanto, os dados mais recentes dos EUA indicam que cerca de 15% das doenças invasivas ocorre devido a 10 estirpes incluídas na PPSV23, mas não na PCV13, o que pode limitar a sua eficácia na prevenção desta doença (Vila-Corcoles & Ochoa-Gondar, 2013).

As desvantagens da PPSV23 relacionam-se com o facto de não ter efeito *booster* após revacinação, nem elicitar uma resposta imunitária duradoura. Contudo, pode conferir

proteção contra mais serotipos e aparenta ser eficaz na prevenção da doença invasiva (Vila-Corcoles & Ochoa-Gondar, 2013).

Além do mais, ambas as vacinas produzem anticorpos apenas contra os serotipos nelas contidos, sendo esta uma desvantagem de ambas (Reis, 2015).

Tendo em conta todas estas limitações, novas estratégias têm vindo a ser propostas, como é o caso do desenvolvimento de novas PCV com mais serotipos. No entanto, como cada conjugado proteína-polissacárido é preparado separadamente, o aumento de serotipos na vacina vai consequentemente aumentar o custo da mesma (Reis, 2015).

O desenvolvimento das vacinas pneumocócicas baseadas em proteínas (PbPV) é outra estratégia. Estas são compostas por fatores de virulência ou proteínas não capsulares. Os potenciais alvos incluem proteínas de superfície envolvidas nos processos patogénicos de adesão, colonização, transposição das barreiras e evasão do sistema imunitário (Vila-Corcoles & Ochoa-Gondar, 2013).

Uma vantagem significativa destas vacinas são os seus benefícios potenciais associados ao “boosting” natural. Não se espera que as vacinas à base de proteínas eliminem o transporte na nasofaringe; em vez disso, evitam o aumento da densidade do transporte de *S. pneumoniae* mantendo-o abaixo do limite da doença. Desta forma, estas vacinas podem provocar reforço mais forte das respostas de memória induzidas pela vacina, ajudando a manter uma imunidade protetora estável a longo prazo (Pichichero et al., 2016).

Diversas proteínas têm sido investigadas, mas destacam-se: a adesina pneumocócica de superfície A (PaaA), a proteína de superfície pneumocócica A (PspA), a proteína tríade de histidina pneumocócica (Pht), a pneumolisina (Ply) e a proteína ligadora de colina (PspC). As características de algumas delas encontram-se descritas na tabela seguinte (Tabela 4) (Pichichero et al., 2016).



Tabela 4. Características das proteínas candidatas a vacinas baseadas em proteínas pneumocócicas [Adaptado de (Pichichero et al., 2016)]

<b>Pht</b>
Proteína de superfície tríade de histidina
Expressa em 100% das estirpes de <i>S. pneumoniae</i> , 97-100% de identidade em estirpes de <i>S. pneumoniae</i>
Gera respostas de anticorpos protetores contra pneumonia, sepsis e colonização nasofaríngea em modelo animal
Segura em ensaios clínicos
<b>PspA</b>
Proteína de superfície
Expresso em > 97% das estirpes de <i>S. pneumoniae</i>
Regulada pelo manganês (MnCC)
Gera respostas de anticorpos protetores contra pneumonia, sepsis e colonização nasofaríngea em modelo animal
Segura em ensaios clínicos
<b>Ply</b>
Toxina formadora de poros, produzida por todas as estirpes
Fator de virulência
Provoca lesões às células endoteliais pulmonares
O reconhecimento por TLR-4 induz produção de citocinas pró-inflamatórias
Induz resposta de anticorpos neutralizantes, e proteção contra a DIP
Segura em ensaios clínicos

Há evidências de que a combinação de várias proteínas com funções distintas pode aumentar a capacidade de proteção da vacina. Para além da proteção independente de serotipos, estas vacinas têm vantagens potenciais como a possibilidade de uma administração por via oral ou intranasal, um custo inferior ao das vacinas conjugadas e um processo de produção menos complexo (Vila-Corcoles & Ochoa-Gondar, 2013).

Contudo, pensa-se que estas proteínas não conferem proteção suficiente se forem o único componente de uma vacina. Desta forma, podem ser usadas como componentes suplementares das vacinas polissacáridas ou como proteínas transportadoras para as vacinas conjugadas (Reis, 2015).

### **3. Conclusão**

Com o envelhecimento global da sociedade, tomar medidas apropriadas relativamente às doenças pneumocócicas em idosos é de extrema importância. A vacinação antipneumocócica representa a principal forma de proteção da população idosa para estas doenças (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.) (Namkoong et al., 2016).

A maioria dos países industrializados recomenda a vacinação pneumocócica para todos os idosos; no entanto, há um debate acerca da melhor estratégia de vacinação.

Atualmente, as normas americanas, publicadas pelo ACIP, assim como as Portuguesas, recomendam a vacinação sequencial com PCV13 seguida de PPSV23 para todos os adultos com 65 anos ou mais (Correia, 2013).

Esta abordagem da vacinação em 2 passos tem como objetivo maximizar a eficácia da vacinação pneumocócica em termos de imunogenicidade (Namkoong et al., 2016).

Esta recomendação será reavaliada pelo ACIP em 2018, depois de avaliar a sua implementação e impacto, e monitorizar as tendências de PAC e DIP (Tromp et al., 2015).

Para implementar estratégias eficazes de vacinação nos idosos, é necessária uma compreensão abrangente do fenómeno da imunossenescência, além de uma investigação multidisciplinar centrada em estudos continuados de epidemiologia e de custo-efetividade (Namkoong et al., 2016).

No que diz respeito a investigação futura, são esperados estudos que comparem diretamente a eficácia de diferentes estratégias de vacinação (somente PPSV23, somente PCV13 e vacinação sequencial) nos parâmetros clínicos. Além disso, esperam-se mais dados acerca da duração da proteção destas vacinas, bem como dados sobre a idade ideal para a administração das mesmas nos idosos (Falkenhorst et al., 2017).

Apesar do papel essencial da vacinação na prevenção das doenças pneumocócicas e dos esforços realizados para a implementação de uma estratégia ótima de vacinação nos

idosos, a taxa de imunização entre os adultos encontra-se consideravelmente abaixo dos níveis ótimos (Schultz, 2015).

As estratégias para melhorar as taxas de vacinação englobam: o uso de EMRs, o envolvimento dos profissionais de saúde não médicos na avaliação do histórico de vacinação e administração de vacinas, a adoção de SOPs e o aumento das recomendações por parte dos profissionais de saúde (Schultz, 2015).

Assim, os profissionais de saúde nomeadamente os farmacêuticos têm um papel relevante e bem estabelecido relativamente à vacinação e contribuem para alcançar os objetivos de imunização da saúde pública (Isenor et al., 2016).

Apesar disso, espera-se que os idosos sejam mais proactivos na compreensão do seu risco pessoal de pneumonia e dos passos que podem ser dados para a sua proteção (Ipsos Healthcare, 2016).

Por este motivo, é essencial que as Sociedades Médicas, as Autoridades de Saúde e os Profissionais de Saúde promovam políticas, recomendações clínicas e ações de sensibilização, tendo como finalidade alcançar uma maior taxa de adultos vacinados (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar & Grupo de Doenças Respiratórias, n.d.).

As vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis têm limitações, entre as quais o facto de conferirem apenas proteção limitada aos serotipos incluídos na vacina (Pichichero et al., 2016).

Assim, novas vacinas têm sido desenvolvidas, como é o caso das vacinas pneumocócicas baseadas em proteínas (PbPV). Uma estratégia de vacinação baseada em proteínas provavelmente exigirá menos ou nenhum “boosting” porque o “boosting” natural deve continuar a ocorrer, uma vez que *S. pneumoniae* não será eliminado como uma bactéria colonizadora. No entanto, deve-se ter em atenção que uma vacina que induz uma resposta imunitária moderada pode ser suficiente para infeções invasivas mas não para as não invasivas (Pichichero et al., 2016).

Apesar de muito trabalho ter sido realizado nos últimos anos no sentido de perceber e melhorar a resposta imunitária dos idosos à vacinação, é necessário continuar os esforços de forma a implementar estratégias eficazes e rentáveis de vacinação e produzir vacinas mais eficazes, que consigam diminuir de forma ainda mais significativa a morbidade e mortalidade nesta população (Reis, 2015).

## 4. Bibliografia

- AMC Secretariat of Gavi, T. V. A. (2016). Advance Market Commitment for Pneumococcal Vaccines- Annual Report, (December).
- Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, & Grupo de Doenças Respiratórias. (n.d.). *A doença pneumocócica e recomendações GRESP para a vacinação anti-pneumocócica na população adulta ( $\geq 18$  anos )*.
- Australian Government-Department of Health. (2016). National Immunisation Program Schedule, pp. 23–24.
- Bárbara, C., Gomes, E. M., Nogueira, P. J., Farinha, C. S., Alves, M. I., Soares, A. P., ... Afonso, D. (2014). Doenças Respiratórias em números – 2014.
- Bárbara, C., Gomes, E. M., Nogueira, P. J., Farinha, C. S., Soares, A. P., Oliveira, A. L., ... Serra, L. (2015). Doenças Respiratórias em Números – 2015.
- Baroy, J., Chung, D., Frisch, R., Apgar, D., & Slack, M. K. (2017). The impact of pharmacist immunization programs on adult immunization rates: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, 56(4), 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.03.006>
- Batista, J., Luís, D., & Froes, F. (2016). Vacinação Antipneumocócica.
- Black, C. L., Yue, X., Ball, S. W., Donahue, S. M. A., Izrael, D., Perio, M. A. De, ... Walker, D. K. (2014). Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel — United States , 2013 – 14 Influenza Season, 63(37).
- Blasi, F., Mantero, M., Santus, P., & Tarsia, P. (2012). Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(SUPPL. 5), 7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x>
- Bonten, M. J. M., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., ... Grobbee, D. E. (2015). Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*, 372(12), 1114–1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Pneumococcal Disease. Disponível September 30, 2017, em <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html#ref1>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Pneumococcal Disease. Disponível September 12, 2017, em <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>
- Correia, S. (2013). Vacinação anti-pneumocócica no idoso. *Rev Port Med Geral Fam*, 386–393.
- Costa, R. P., Gonçalves, C., & Sousa, J. C. De. (2016). A doença pneumocócica e recomendações GRESP para a vacinação antipneumocócica na população adulta ( $\geq 18$  anos ), 70–74.
- Del Giudice, G., Weinberger, B., & Grubeck-Loebenstein, B. (2015). Vaccines for the elderly. *Gerontology*, 61(3), 203–210. <https://doi.org/10.1159/000366162>
- Department of Health. (2017). Pneumococcal. In *Green Book* (pp. 295–312).
- Dijkoningen, J. J. C., & Rohde, G. G. U. (2014). Pneumococcal infection in adults: Burden of disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(S5), 45–51. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12461>
- Falkenhorst, G., Remschmidt, C., Harder, T., Hummers-, E., Wichmann, O., & Bogdan, C. (2017). Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine ( PPV23 ) against Pneumococcal Disease in the Elderly : Systematic Review and

- Meta-Analysis, 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>
- Freitas, J. V. M. (2016). *Vacinação no Idoso*.
- Froes, F., Diniz, A., Cordeiro, C.R., Serrado, M., De Almeida, A. R. (2014). Consensus document for the prevention of respiratory. *Rev Port Pneumol*, 20(2), 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2014.02.001>
- Garattini, L., Padula, A., Rangel, M., & Costa, D. (2016). Economic Evidence of Pneumococcal Vaccination in Older Adults : Uncertain Modelling or Competitive Tendering ? *PharmacoEconomics*, 34(3), 221–224. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0341-4>
- George, M. (2010). Direcção-Geral da Saúde Direcção-Geral da Saúde, 1–9.
- George, M. (2015). Norma 1., 1–5.
- Gonçalves, D. F. R. (2015). *O Envelhecimento e a Autoimunidade*. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.
- Government of Canada. (2016). Canadian Immunization Guide. Disponível em <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html>
- INE. (2015). *Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia*.
- Ipsos Healthcare. (2016). PneuVUE®: Uma Nova Visão em relação à Pneumonia Entre Adultos Mais Velhos.
- Iseñor, J. E., Edwards, N. T., Alia, T. A., Slayter, K. L., MacDougall, D. M., McNeil, S. A., & Bowles, S. K. (2016). Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 34(47), 5708–5723. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.085>
- Isturiz, R. E. (2016). Global Pneumococcal Disease and Vaccination.
- Isturiz, R., & Webber, C. (2015). Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(July), 1405–13. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.80>
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation. (2015). *Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK* (Vol. 372).
- Jorge, C. (2016). XXXII Congresso de Pneumologia.
- Lau, D., Hu, J., & Majumdar, S. R. (2012). Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of Family Medicine*, 10(6), 538–547. <https://doi.org/10.1370/afm.1405>.INTRODUCTION
- Leça, A., Sarmento, A. M., Freitas, G., Marques, J. G., Marques, L. H., Santos, L. A., ... Fernandes, T. (2017). PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO.
- Marquesa, S. C., Maia, A., & Veloso, L. (2016). A importância da vacinação dos adultos com diabetes tipo 2 na prevenção da doença invasiva pneumocócica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 9(2), 122–128. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.11.001>
- Miranda, J. M. D. (2011). *Infecção Pneumocócica Invasiva no Idoso em Portugal em 2008 e 2009*. Universidade de Lisboa Faculdade de Ciências.
- Miwako, K., Bennett, N. M., Gierke, R., Almendares, O., Moore, M. R., Whitney, C. G., & Pilishvili, T. (2015). *Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*.

- Disponível em <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm>
- Moberley, S., Holden, J., Dp, T., Rm, A., Moberley, S., Holden, J., ... Andrews, R. M. (2013). Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults ( Review ) Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults, (1), 1–3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>. Copyright
- Musher, D. M. (2017). Pneumococcal vaccination in adults.
- Musher, D. M., & Rodriguez-barradas, M. B. (2016). conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant, 5515(August 2017). <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1098794>
- Namkoong, H., Ishii, M., Funatsu, Y., Kimizuka, Y., Yagi, K., Asami, T., & Asakura, T. (2016). Theory and strategy for Pneumococcal vaccines in the elderly, 12(2), 336–343.
- Papadatou, I., & Spoulou, V. (2016). Pneumococcal Vaccination in High-Risk Individuals : Are We Doing It, 23(5), 388–395. <https://doi.org/10.1128/CDI.00721-15>. Editor
- Peres, A., Nardi, N. B., & Chies, J. A. (2003). Imunossenescência – O Envolvimento Das Células T No Envelhecimento. *Biologia*, 187–194.
- Pichichero, M. E., Khan, M. N., & Xu, Q. (2016). Next generation protein based Streptococcus pneumoniae vaccines, 12(1), 194–205.
- Principi, N., & Esposito, S. (2017). Prevention of Community-Acquired Pneumonia with Available Pneumococcal Vaccines. <https://doi.org/10.3390/ijms18010030>
- Reis, S. A. A. dos. (2015). *A Importância da Vacinação no Idoso*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Resumo das características do medicamento Synflorix. (n.d.).
- Rhee, G. K. S. S. D. (2017). Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. *Archives of Pharmacal Research*. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0933-y>
- Schultz, J. (2015). Call to Action on Pneumococcal Disease: Review of Vaccination Evidence and Outcomes of Webcast Programs, 115(6), 6–25. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.071>
- Sociedade de Infecçiology Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2003). Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica, 373–374.
- Sociedade Portuguesa Respiratória, & Comissão de Infecçiology Respiratória. (2003). *Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes*. REV PORT PNEUMOL (Vol. IX).
- Sousa, M., & Santos, R. B. (2009). Avaliação da qualidade da prescrição da vacina anti-pneumocócica aos idosos, 531–536.
- The Royal Australian College of General Practitioners. (2016). *Guidelines for preventive activities in general practice*. (9th ed., Vol. Spec No). East Melbourne.
- Torres, K. C. de L., Pereira, P. de A., Lima, G. S. F. de, Souza, B. R., Miranda, D. M. de, Bauer, M. E., & Romano-Silva, M. A. (2011). Imunossenescência. *Geriatrics & Gerontology*, 5(3), 163–169.
- Troeger, C., Forouzanfar, M., Rao, P. C., Khalil, I., Brown, A., Swartz, S., & Fullman, N. (2017). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(17), 1–29. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
- Tromp, K. M., Campbell, M. W., & Vazquez, A. (2015). Recent Developments and Future Directions of Pneumococcal Vaccine Recommendations. *Clinical*

- Therapeutics*, 37(5), 928–934. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.025>
- Tsaban, G., & Ben-shimol, S. (2017). Indirect ( herd ) protection , following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*, 35(22), 2882–2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
- Vila-Corcoles, A., & Ochoa-Gondar, O. (2013). Preventing Pneumococcal Disease in the Elderly. *Drugs {&} Aging*, 30(5), 263–276. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0060-5>
- WHO. (2017). Global Health Observatory (GHO) data. Disponível em [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
- Williams, W. W., Lu, P.-J., O'Halloran, A., Kim, D. K., Grohskopf, L. A., Pilishvili, T., ... Bridges, C. B. (2016). *Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations- United States, 2014*.
- World Health Organization. (2012). Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. *Weekly Epidemiological Record*, 87(14), 129–144. <https://doi.org/10.1371/jour>
- Yoshikawa, T. T., & Norman, D. C. (2017). Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management, 631–641. <https://doi.org/10.1111/jgs.14731>



# Anexos

Tabela 5. Características da PCV13 [Adaptado de (Leça et al., 2017)]

<b>Tipo de vacina</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacina de polissacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, conjugada com proteína diftérica</li> <li>• Antígenos adsorvidos em fosfato de alumínio</li> </ul>
<b>Indicações terapêuticas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda associadas aos serotipos contidos na vacina</li> <li>• Pode ser administrada <math>\geq 6</math> semanas de vida, durante toda a vida</li> </ul>
<b>Contraindicações</b>
-----
<b>Precauções</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pessoas com história de reação anafilática a uma dose anterior, a algum dos constituintes da vacina ou a substâncias que podem estar presentes em quantidades vestigiais, devem ser referenciadas para consulta de imun alergologia para investigação</li> <li>• Doença aguda grave, com ou sem febre – aguardar até recuperação completa</li> <li>• Trombocitopenia, diátese hemorrágica, alterações da coagulação ou terapêutica anticoagulante – pode ser administrada via</li> <li>• A administração da vacina a crianças pré-termo nascidas com &lt;28 semanas de gestação ou com antecedentes de imaturidade respiratória está, aos 2 meses de idade, indicada em meio hospitalar, por necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72 horas após a vacinação</li> </ul>
<b>Reações adversas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações locais mais frequentes: dor, vermelhidão, tumefação</li> <li>• Reações sistémicas mais frequentes: febre, irritabilidade, diminuição do apetite e perturbações do sono. Nos adultos, foi ainda referido: fadiga, cefaleias, mialgias, artralgias, arrepios, erupção cutânea</li> <li>• A administração concomitante com a vacina hexavalente (DTPaHibVIPVHB) pode provocar um aumento da ocorrência, transitória, de febre, convulsões e episódios de hiporeatividade e hipotonia</li> <li>• Reações adversas graves, habitualmente raras ou muito raras</li> </ul>
<b>Conservação</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservar entre 2°C e 8°C. Não congelar</li> </ul>
<b>Dose e via de administração</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mL</li> <li>• Intramuscular (ou subcutânea, em pessoas com alterações da coagulação)</li> </ul>
<b>Local da injeção</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;12 meses de idade – no músculo vasto externo, na face externa antero-lateral da coxa direita</li> <li>• <math>\geq 12</math> meses de idade – no músculo deltóide, na face externa da região antero-lateral do terço superior do braço direito</li> </ul>

<b>Compatibilidade</b>
• Pode ser administrada simultaneamente com as outras vacinas incluídas no PNV em locais anatómicos diferentes ou no mesmo membro (exceto com a BCG2), desde que as injeções sejam distanciadas entre 2,5 e 5 cm
<b>Vacinas combinadas</b>
• Não existe apresentação combinada da vacina PCV13 com outras vacinas

Tabela 6. Características da PPSV23 [Adaptado de (Leça et al., 2017)]

<b>Tipo de vacina</b>
• Vacina de polissacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> dos serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
<b>Indicações terapêuticas</b>
• Prevenção de doença invasiva e pneumonia associadas aos serotipos contidos na vacina
• Pode ser administrada $\geq 2$ anos de idade, durante toda a vida. No âmbito do PNV, é recomendada apenas $< 18$ anos de idade pertencentes a grupos de risco acrescido para doença invasiva pneumocócica
<b>Contraindicações</b>
-----
<b>Precauções</b>
• Pessoas com história de reação anafilática a uma dose anterior, a algum dos constituintes da vacina ou a substâncias que podem estar presentes em quantidades vestigiais devem ser referenciadas para consulta de imun alergologia para investigação
• Doença aguda grave, com ou sem febre – aguardar até recuperação completa
• Trombocitopenia, diátese hemorrágica, alterações da coagulação ou terapêutica anticoagulante – administrar via subcutânea
<b>Reações adversas</b>
• Reações locais mais frequentes: dor, sensibilidade, eritema, rubor, tumefação e enduração
• Reações sistêmicas mais frequentes: febre, fadiga, mialgias e cefaleias
• Estas reações são mais frequentes em pessoas que já possuam elevada concentração de anticorpos contra polissacáridos de <i>Streptococcus pneumoniae</i>
• Reações adversas graves, habitualmente raras ou muito raras
<b>Conservação</b>
• Conservar entre 2°C e 8°C. Não pode ser congelada
<b>Dose e via de administração</b>
• 0,5 mL
• Intramuscular (ou subcutânea)
<b>Local da injeção</b>
• Músculo deltoide, na face externa da região ântero-lateral do terço superior do braço direito
<b>Compatibilidade</b>
• Pode ser administrada simultaneamente com as outras vacinas incluídas no PNV em locais

anatômicos diferentes ou no mesmo membro (exceto com a BCG2), desde que as injeções sejam distanciadas entre 2,5 e 5 cm

**Vacinas combinadas**

- Não existe apresentação combinada da vacina PPSV23

Tabela 7. Recomendações de vacinação antipneumocócica em adultos  $\geq 18$  anos [Retirado de (George, 2015)]

<b>A – Imunocompetentes</b>	
<b>Condição</b>	<b>Situações abrangidas</b>
Doença cardíaca crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuficiência cardíaca crónica</li> <li>– Doença cardíaca isquémica</li> <li>– Hipertensão arterial pulmonar</li> <li>– Cardiomiopatias</li> </ul>
Doença hepática crónica	
Insuficiência renal crónica	
Doença respiratória crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuficiência respiratória crónica</li> <li>– DPOC</li> <li>– Enfisema</li> <li>– Asma brônquica (sob corticoterapia sistémica ou inalada crónica)</li> <li>– Bronquiectasias</li> <li>– Doença intersticial pulmonar</li> <li>– Fibrose quística</li> <li>– Pneumoconioses</li> <li>– Doenças neuromusculares</li> </ul>
Pré-transplantação de órgão	
Dador de medula óssea (antes da doação)	
Fístulas de LCR	
Implantes cocleares (candidatos e portadores)	
Diabetes mellitus	Requerendo tratamento farmacológico
<b>B – Imunocomprometidos</b>	
<b>Condição</b>	<b>Situações abrangidas</b>
Asplenia ou disfunção esplénica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asplenia congénita ou adquirida</li> <li>– Doença de células falciformes</li> <li>– Outras hemoglobinopatias com disfunção esplénica</li> </ul>
Imunodeficiência primária(a)	
Infeção por VIH	
Recetor de transplante	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Células precursoras hematopoiéticas</li> <li>– Órgãos sólidos</li> </ul>
Doença neoplásica ativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucemias</li> <li>– Linfomas</li> <li>– Mieloma múltiplo</li> <li>– Outros tumores malignos</li> </ul>
Imunossupressão iatrogénica(b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terapêutica com fármacos biológicos ou DMARDs (<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>)</li> <li>– Corticoterapia sistémica</li> <li>– Quimioterapia</li> <li>– Radioterapia</li> </ul>
Síndrome de Down	
Síndrome nefrótica	

<sup>(a)</sup> Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual.

<sup>(b)</sup> Corticosteróides sistémicos:

- Prednisona ou equivalente em dose  $\geq 20$ mg/dia, durante  $\geq 14$  dias;
- Metotrexato em dose superior a 0,4mg/Kg/semana;
- Azatioprina em dose superior a 3mg/Kg/dia.

Exemplos de outros fármacos imunossupressores: leflunomida, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, ciclosporina e tacrolimus, fármacos biológicos ou DMARDs (*Disease-modifying antirheumatic drugs* utilizados, nomeadamente, na artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren e doenças inflamatórias intestinais), e.g., anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab); anti-CD20 (rituximab); anti-IL6 (tocilizumab); CTLA-4-Ig (abatacept); anti-BLYS (belimumab); anti-IL12 e anti-IL23 (ustekinumab); antagonista do recetor da IL1 (anakinra).

Tabela 8. Visão geral das meta-análises recentes acerca da efetividade de PPSV23 [Adaptado de (Falkenhorst et al., 2017)]

Critério de inclusão				Efetividade da vacina (IC 95%)			
Autor, ano	Grupo etário (anos)	Design de estudo	Estudos incluídos	DIP, qualquer serótipo	PP, qualquer serótipo	PAC por todas as causas	Mortalidade por todas as causas
<b>Moberley, 2013</b>	'Adultos'	RCTs	AM Ö	74% (55 a 86)	54% (16 a 75)	28% (7 a 44)	10% (-9 a 26)
		Obs.Estudos		52% (39 a 63)	NR	NR	NR
<b>Kraicer-Melamed, 2016</b>	50+ (excluindo os residentes de lares de idosos)	RCTs	H Ö	NR	Faixa de -28% a -20%	-10% (-36 a 12)	NR
		Coorte		50% (21 a 69)	Intervalo de 5% a 45%	17% (-26 a 45)	NR
		CaCo		54% (32 a 69)	48% (27 a 63)	7% (-10 a 21)	NR
<b>Diao, 2016</b>	15+	RCTs	AM Ö	NR	46% (-65 a 82)	13% (2 a 24)	-4% (-24 a 13)
		Obs.Estudos	Nenhum				
<b>Schiffner-Rohe, 2016</b>	65+	RCTs	AHM Ö	NR	Incl. M: 28% (-58 a 67) excl. M: -11% (-93 a 36)	-10% (-30 a 7)	NR
		Obs.Estudos	Nenhum				
<b>Meta-análise em estudo</b>	60+	RCTs	AHM Ö	73% (10 a 92)	Incl. H + Ö: 25% (-62 a 65) excl. H + Ö: 64% (35 a 80)	NR	NR
		Coorte		45% (15 a 65)	48% (25 a 63)	NR	NR
		CaCo		59% (35 a 74)	53% (33 a 68)	NR	NR

CaCo = case-control study, excl. = excluding, incl. = including, NR = not reported, Obs. = observational, A = Alfageme et al. (2006), M= Maruyama et al. (2010), O = Ortvist et al. (1998), H = Honkanen et al. (1999).

Tabela 9. Grupos de risco que devem receber a vacinação pneumocócica segundo a JCVI [Adaptado de (Department of Health, 2017)]

<b>Grupo de risco</b>	<b>Exemplos (decisão baseada no julgamento clínico)</b>
<b>Asplenia ou disfunção do baço</b>	Também inclui condições como a doença falciforme homozigótica e síndrome celiaca que podem levar à disfunção esplénica.
<b>Doença respiratória crónica</b>	Inclui doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), incluindo bronquite crónica e enfisema; e condições como bronquiectasias, fibrose cística, fibrose pulmonar intersticial, pneumoconiose e displasia broncopulmonar (DBP). Crianças com condições respiratórias causadas por aspiração, ou uma doença neurológica (por exemplo, paralisia cerebral) com risco de aspiração. A asma não é uma indicação, a menos que seja tão severa que requeira o uso contínuo ou frequente de esteróides sistémicos (conforme definido na Imunossupressão abaixo).
<b>Doença cardíaca crónica</b>	Inclui aqueles que necessitam de medicação regular e / ou acompanhamento de doença cardíaca isquémica, cardiopatia congénita, hipertensão com complicações cardíacas e insuficiência cardíaca crónica.
<b>Doença renal crónica</b>	Síndrome nefrótica, doença renal crónica nos estágios 4 e 5 e aqueles em diálise renal ou com transplante renal.
<b>Doença hepática crónica</b>	Inclui cirrose, atresia biliar e hepatite crónica.
<b>Diabetes</b>	Diabetes mellitus que requer insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. Isso não inclui diabetes que é controlado pela dieta.
<b>Imunossupressão</b>	Devido a doença ou tratamento, incluindo pacientes submetidos a quimioterapia que conduzem a imunossupressão, transplante de medula óssea, asplenia ou disfunção esplénica, infeção pelo HIV em todos os estágios, mieloma múltiplo ou distúrbios genéticos que afetam o sistema imunológico (por exemplo IRAK-4, NEMO, deficiência do complemento)
	Indivíduos em ou provavelmente em esteróides sistémicos por mais de um mês a uma dose equivalente a prednisolona a 20 mg ou mais por dia (qualquer idade), ou para crianças menores de 20 kg, uma dose de 1 mg ou mais por kg por dia.
<b>Indivíduos com implantes cocleares</b>	É importante que a imunização não atrase a implantação coclear.
<b>Indivíduos com vazamento de líquido cefalorraquidiano</b>	Inclui vazamento de líquido cefalorraquidiano, como trauma ou cirurgia de caveira principal.

